



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL** Unidad

Médica de Alta Especialidad- Hospital de  
Pediatria

Centro Médico Nacional de Occidente



**"Factores relacionados a remisión de la enfermedad de Graves con  
tratamiento antitiroideo en pacientes pediátricos en el hospital de pediatria  
CMNO"**

Protocolo de tesis que para obtener el título de la Especialidad en

**ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA**

**PRESENTA**

**DRA. DANIELA ALEJANDRA GARCIA MALDONADO**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DRA. ANA LAURA LOPEZ BELTRAN**

**CO-DIRECTOR DE TESIS**

**DR. ROBERTO HERNÁNDEZ RAYGOZA**

**Guadalajara, Jalisco México, Julio 2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **1302**.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC IGNACIO GARCÍA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO

Registro COFEPRIS **17 CI 14 039 045**

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 14 CEI 001 2018022**

FECHA **Lunes, 21 de agosto de 2023**

**Doctor (a) ANA LAURA LOPEZ BELTRAN**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Factores relacionados a remisión de la enfermedad de Graves con tratamiento antitiroideo en pacientes pediátricos en el hospital de pediatría CMNO** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-1302-061

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Doctor (a) Ruth Alejandrina Castillo Sánchez**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

Impronta

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**



DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
División de Educación en Salud  
UMAE Hospital de Pediatría  
Centro Médico Nacional de Occidente

**DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**AUTORIZACIÓN**

**COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**R-2023-1302-061**

**En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:**

**ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO.**

**DR. DANIELA ALEJANDRA GARCÍA MALDONADO**

**“FACTORES RELACIONADOS A REMISIÓN DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES CON TRATAMIENTO ANTITIROIDEO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMNO”**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DRA. ANA LAURA LOPEZ BELTRAN**

---

**ENC. DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**DRA. HORACIA CELINA VELARDE SCULL**

---



## IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

### ALUMNO (A)

DRA. DANIELA ALEJANDRA GARCÍA MALDONADO
Residente de Endocrinología Pediátrica
Unidad Médica De Alta Especialidad, Hospital De Pediatría, CMNO
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.
Matricula:991445720
Teléfono: 3111599602
Correo electrónico: Gamd940103@gmail.com

### DIRECTOR DE TESIS

DRA. ANA LAURA LÓPEZ BELTRAN
MNF ENDOCRINÓLOGO PEDIATRA
Unidad Médica De Alta Especialidad, Hospital De Pediatría, CMNO
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.
Matricula: 99262923
Teléfono: 3316052031
Correo: AnaLau78@hotmail.com

### ASESOR METOLÓGICO

DR. ROBERTO HERNANDEZ RAYGOZA
MNF NEUMÓLOGO PEDIATRA
Unidad Médica De Alta Especialidad, Hospital De Pediatría, CMNO
Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.
CP 44340, Guadalajara, Jalisco.
Matricula: 11863331
Teléfono: 3314424587
Correo: Robertodr25@hotmail.com

## **INDICE**

Resumen	<b>4</b>
Índice de abreviaturas	<b>7</b>
Marco teórico y Antecedentes	<b>8</b>
Justificación	<b>29</b>
Planteamiento del problema	<b>30</b>
Objetivos	<b>31</b>
Material y métodos	<b>32</b>
A    Diseño del estudio	<b>32</b>
B    Tamaño de la muestra	<b>32</b>
C    Criterios de selección	<b>32</b>
D    Descripción general del estudio	<b>32</b>
E    Análisis estadístico	<b>33</b>
F    Definición de variables	<b>34</b>
G    Operacionalización de variables	<b>34</b>
H    Recursos	<b>36</b>
Aspectos éticos	<b>38</b>
Cronograma de actividades	<b>40</b>
Bibliografía	<b>41</b>
Anexos	
Hoja de recolección de datos	<b>45</b>
Carta de confidencialidad	<b>46</b>
Carta de dispensa del consentimiento informado	<b>47</b>

## I. RESUMEN

**MARCO TEÓRICO:** Se puede definir el hipertiroidismo como el estado patológico caracterizado por un incremento en circulación de hormonas tiroideas (T3 y T4) secundario a un incremento en la síntesis y producción de estas por la glándula tiroidea. <sup>1,2</sup> La enfermedad de Graves es la causa más común de hipertiroidismo hasta el 95% de los casos. <sup>1,3</sup> La TSI se une al receptor de TSH, resultando en un efecto estimulante del folículo tiroideo, causando una sobreproducción de hormonas tiroideas T3 y T4, con hipertrofia/hiperplasia de los folículos tiroideos. Las manifestaciones clínicas incluyen: frecuencia cardíaca incrementada, las resistencias vasculares periféricas disminuyen. <sup>2,7</sup> Dificultad para ganar peso o pérdida de peso, con incremento en el apetito, incremento en la motilidad intestinal, asociada a diarrea y malabsorción. <sup>2,7</sup> El temblor distal es común, los reflejos osteotendinosos están incrementados. <sup>2,7</sup> Incremento en las concentraciones de calcio y osteoporosis. <sup>2,7</sup> Exoftalmos, proptosis, quemosis y oftalmoplejía. Oligomenorrea o amenorrea secundaria. <sup>7</sup> Mixedema pretibial. <sup>7</sup> El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, elevación de T3 y T4 libres con supresión de TSH. <sup>12</sup> Y TSI, positivos. En el ultrasonido tiroideo con Doppler se observa un incremento en el patrón vascular. <sup>2,7</sup> Las tiamidas como el carbimazol o metimazol son el tratamiento de primera elección en niños y adolescentes. <sup>2,14</sup> La dosis se titula de acuerdo a las pruebas de función tiroidea. La dosis inicial dependerá en el peso, signos, síntomas y severidad bioquímica. <sup>2,14,15</sup> El 15% de los pacientes en tratamiento farmacológico van a presentar al menos un efecto adverso. El más común es la reacción cutánea, los efectos mayores incluyen disfunción hepática, y agranulocitosis. <sup>2</sup> Los factores asociados con mayor probabilidad de remisión con tratamiento farmacológico son: edad mayor al diagnóstico, sexo femenino, tamaño del bocio pequeño, niveles leves a moderados de elevación de hormonas tiroideas al diagnóstico, títulos bajos de TSI. **Justificación.** Tiene una alta incidencia de 4 a 58 por cada 100 000 niños por año, es la segunda patología tiroidea autoinmune más común a nivel mundial<sup>2</sup>, no se conoce la incidencia en México, ni en la población pediátrica en nuestro país. Con este estudio planteamos

identificar los factores de mal pronóstico, reducir las complicaciones y la morbimortalidad en estos pacientes. Este estudio es factible gracias a que el hospital de pediatría dispone de recursos humanos y materiales necesarios.

**PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:** ¿Cuáles son los factores relacionados a remisión con tratamiento antitiroideo de la enfermedad de Graves en pacientes pediátricos?

**OBJETIVO:** Identificar los factores relacionados a la remisión de la enfermedad de Graves en pacientes pediátricos en tratamiento con antitiroideos, en seguimiento por el servicio de endocrinología en la UMAE Pediatría CMNO. **MATERIAL Y**

**MÉTODOS:** Se trata de un estudio transversal, analítico, retrospectivo. El universo de estudio incluye expedientes de pacientes con diagnóstico de EG en seguimiento por el servicio de endocrinología pediátrica. Se incluirán todos los expedientes de pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, en seguimiento por diagnóstico de enfermedad de Graves en el periodo de 2020 a 2022. **DESARROLLO DEL**

**ESTUDIO:** Se realizará una revisión exhaustiva del expediente clínico y electrónico identificando pacientes con diagnóstico de enfermedad de Graves diagnosticada entre 2020 al 2022 que recibieran tratamiento farmacológico antitiroideo con tiamazol. Se analizarán las características de dichos pacientes al diagnóstico y se establecerá los que cumplen criterios de remisión, los cuales incluyen negativización de los anticuerpos anti receptor de TSH y normalización del perfil tiroideo. Se realizará una base de datos en programa Excel para office 2020. **ANÁLISIS**

**ESTADÍSTICO:** Se utilizará estadística descriptiva, para las variables cualitativas utilizaremos porcentajes y frecuencias y para las variables numéricas promedio y desviación estándar o mediana y rangos de acuerdo con las características de la distribución de la población. En el análisis de las variables cualitativas se utilizará prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher, razón de momios (OR), con intervalo de confianza al 95%. Para las variables cuantitativas se utilizará prueba de T de student o U de Mann Whitney. **ASPECTOS ÉTICOS:** Este protocolo de investigación se someterá para su revisión y aprobación ante el Comité de Ética en Investigación y Comité Local de Ética en Investigación en Salud 1302 de acuerdo a lo establecido en la ley general de salud, así como buenas prácticas clínicas y a las



Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con los seres humanos elaborada por el Consejo de organizaciones internacionales de las ciencias médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud. El estudio será realizado por el tesista, con el apoyo del asesor metodológico y clínico, apoyado del servicio de Endocrinología Pediátrica, no requiriendo de financiamiento debido a que se cuenta con los recursos humanos y físicos para su realización.

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- EG - Enfermedad de Graves
- T3 – Triyodotironina
- T4 – Tiroxina
- TSH – Hormona estimulante de la tiroides
- TSI - Inmunoglobulina estimuladora de la tiroides
- ATPO – Anticuerpos anti-peroxidasa
- ATg- Anticuerpos antitiroglobulina
- IFN – Interferón
- TNF- $\alpha$  – Factor de necrosis tumoral alfa
- HLA – Antígeno antileucocitario humano
- OG – Oftalmopatía de graves
- Gy - Gray
- AMP – Monofosfato de adenosina
- RTSH – Receptor de tirotropina estimulante de la tiroides
- Th1- Linfocitos T helper tipo 1
- mCi- Millicuries
- I 131- Yodo 131
- T3L – Triyodotironina libre
- T4L – Tiroxina libre

## II. MARCO TEORICO

Se puede definir el hipertiroidismo como el estado patológico caracterizado por un incremento en circulación de hormonas tiroideas (T3 y T4) secundario a un incremento en la síntesis y producción de estas por la glándula tiroides. <sup>1,2</sup>

El término tirotoxicosis define la presentación clínica de la hiperproducción de hormonas tiroideas. <sup>1</sup>

En los niños suele ser secundario a una patología tiroidea subyacente, presentando elevación de T4 libre y total, así como elevación de las concentraciones de T3 libre y supresión de TSH (< 0.1 mIU/L), conocido como hipertiroidismo primario <sup>2,3</sup>

El hipertiroidismo subclínico consiste en una forma clínicamente leve, definida por la supresión de la TSH (< 0.4 mIU/L) manteniendo niveles de T4 y T3 normales para el intervalo de referencia. <sup>1,2</sup>

Clasificación etiológica del hipertiroidismo

---

### HIPERTIROIDISMO

---

#### 1. AUTOINMUNE

---

- Enfermedad de Graves. Anticuerpos estimulantes del receptor de TSH
  - Enfermedad de Graves neonatal. Transferencia placentaria de anticuerpos maternos,
  - Hashitoxicosis. Fase tirotóxica de la tiroiditis linfocitaria de Hashimoto.
- 

#### 2. ORIGEN TIROIDEO

---

- Nódulos tiroideos autónomos hiperfuncionales:
    - Único: adenoma tiroideo tóxico
    - Múltiples: bocio polinodular hiperfuncional
  - Síndrome de McCune-Albright. Proteína Gs- $\alpha$  (mutación activadora)
  - Tiroiditis subaguda/vírica/bacteriana/radioterápica.
  - Mutaciones activadoras del receptor de TSH (hipertiroidismo no autoinmune familiar, herencia dominante, congénito)
- 

#### 3. EXCESO DE GONADOTROFINA CORIÓICA

---

Coriocarcinoma, mola hidatídica,

---

#### 4. HIPERSECRECIÓN DE TSH HIPOFISARIA (ADENOMA TIROIDEO)

---

##### **IATROGENICO**

---

- Ingesta excesiva de hormonas tiroideas (accidental o inducida, facticia)
  - Por fármacos: amiodarona, heparina, anfetaminas, antirretrovirales, anticuerpos monoclonales.
  - Sobrecarga de yodo. Efecto Jod-Basedow.
- 

##### **HIPERTIROXINEMIA CON VALORES DE TSH NORMALES O ELEVADOS**

---

Resistencia a las hormonas tiroideas. Mutación del receptor beta de hormonas tiroideas (síndrome de Refetoff)

---

##### **TIROTOXICOSIS INDUCIDA POR TRAUMA**

---

Tirotoxicosis transitoria causada por la liberación de hormonas tiroideas secundario a trauma o radiación. <sup>1,2,3</sup>

---

La enfermedad tiroidea autoinmune es la causa más común de hipertiroidismo en la etapa pediátrica, siendo la enfermedad de graves responsable de hasta el 95% de los casos. <sup>1,3</sup>

Esta representa la alteración autoinmune órgano-específica más común en seres humanos. Su presentación clínica es amplia variado desde la enfermedad tiroidea hiperfuncional (enfermedad de Graves) a la enfermedad tiroidea autoinmune hipofuncional (tiroiditis de Hashimoto), según el tipo de anticuerpos predominantes.<sup>4</sup> Es común que se asocie a otras patologías autoinmunes. <sup>3</sup>

##### **ENFERMEDAD DE GRAVES**

También conocida como enfermedad autoinmune hipertiroidea. Es causada por la acción de anticuerpos IgG estimulantes del receptor de TSH. Estos anticuerpos pueden ser estimulantes o bloqueantes del receptor de TSH. <sup>1,5</sup>

La enfermedad de graves debe considerarse una patología multisistémica, que compromete no sólo la función tiroidea originando un estado hipertiroideo, además puede existir compromiso y manifestaciones oculares y dermatológicas. <sup>4,5</sup>

Tiene una incidencia total de 1 a 3 por cada 100 000 personas, correspondiendo el 5% de los casos a pacientes pediátricos. En niños la incidencia es de 4-58 por cada 100 000 niños por año. <sup>1</sup>

Su pico de incidencia se encuentra en la adolescencia, únicamente el 15% de los casos se presenta antes de los 10 años, con una incidencia de 1 a 2.9 por cada 100 000 niños menores de 10 años. Es más frecuente en el sexo femenino 3.4 veces, sin embargo, antes de los 5 años la relación es menor con un constante 1.4 veces mayor. <sup>1,3</sup>

### Patogenia

La enfermedad de Graves es una enfermedad por pérdida de la tolerancia autoinmune. El principal antígeno implicado, es el receptor de TSH, el cual se expresa en tirocitos y en adipocitos, fibroblastos y osteocitos entre otros tejidos. Este receptor está ligado a proteína G con 7 dominios transmembrana. <sup>2,6</sup>

Los factores que contribuyen a que el RTSH se convierta en un blanco para el sistema inmune no están bien establecidos aún, se han asociado múltiples factores como los ambientales, el yodo en la dieta, exposición al humo de tabaco, infecciones, estrés se han asociado. <sup>4,6</sup>

Los factores genéticos son un contribuyente importante al desarrollo de la patología. Los pacientes tienen un riesgo incrementado de otras enfermedades autoinmunes como diabetes, enfermedad celiaca, etc. Esta susceptibilidad se puede traducir como la expresión del RTSH en las células de timo, lo cual es de vital importancia para determinar la tolerancia autoinmune. <sup>5,6</sup>

El HLA en los haplotipos HLA-DR4 y DR5 se asocian a riesgo de bocio, tiroiditis y enfermedad de Graves. La forma HLA-DR3 se asocia a la variante de tiroiditis atrófica. <sup>1</sup>

Se han identificado múltiples genes asociados, incluyendo aquellos que traducen la tiroglobulina, receptor de TSH, *HLA DRB Arg74*, *PTNP 22*, *CTLA4*, *CD25* y *CD40*. <sup>2</sup>

La hipermetilación de múltiples genes se ha identificado, incluyendo aquellos que traducen el receptor de TSH y proteínas encargadas de la señalización de células T. <sup>2</sup>

Los anticuerpos contra el RTSH, son predominantemente IG1, lo cual sugiere que son oligoclonales. Estos anticuerpos pueden ser de dos tipos; estimulantes o inhibidores, los anticuerpos estimulantes se conocen como TSI o inmunoglobulina estimulante de la tiroides. <sup>6</sup>

Las TSI se unen al dominio extracelular del receptor de TSH, principalmente en la subunidad alfa de la proteína G, resultando en un incremento en la actividad de las proteincinasas y la actividad de la adenilato ciclasa lo cual causa un efecto estimulante del folículo tiroideo, incrementando la actividad del simportador sodio-yodo, causando una sobreproducción y liberación de hormonas tiroideas T3 y T4, con hipertrofia/Hiperplasia de los folículos tiroideos con contenido de material coloide escaso. Los anticuerpos activadores imitan las acciones de la tirotropina en el receptor. <sup>1,6,7</sup>

Los niveles elevados de TSI estimulan la subunidad q del receptor, activando la vía de activación proteína cinasas causando una estimulación en la proliferación celular. <sup>6</sup>

La histología de la glándula tiroidea en la EG se caracteriza por hiperplasia folicular, disminución del coloide y áreas de infiltración linfocítica, en su mayoría linfocitos T. También se encuentran áreas de apoptosis. <sup>6</sup>

Las células T reconocen el antígeno en las células tiroideas a través del complejo de membrana HLA, una vez activadas liberan una variedad de citocinas e incrementan la secreción de autoanticuerpos específicos por las células B. <sup>7</sup>

Las principales células encontradas en estos casos son las CD4 y Th1, las cuales secretan interleucina 2, IFN y TNF alfa, los cuales activan a los linfocitos CD8 y pueden inducir la apoptosis celular. Las CD4 Th2, secretan interleucina 4 y 5, activan la producción de anticuerpos. Los linfocitos CD8 citotóxicos, actúan como células destructivas bajo el control de los Th2. <sup>6,7</sup>

Los principales mecanismos de autoinmunidad en el caso de la enfermedad de Graves son de 2 tipos

1. Mimetismo molecular; Implica que hay similitud estructural entre agentes infecciosos u otros agentes exógenos y proteínas humanas, por lo que los linfocitos T activan una respuesta contra este agente. <sup>6,7,8</sup>

Se ha propuesto que la estructura de antígenos de ciertas bacterias comparte una estructura similar a la del receptor de TSH, resultando en un proceso de reactividad cruzada, la principal bacteria asociada es la *Yersinia enterocolitica*.<sup>8</sup>

2. Expresión del HLA por células tiroideas; Se encuentra expresado el HLA clase II en las células epiteliales de pacientes con enfermedad de Graves. Se estima que la expresión de esta molécula puede ser resultado de infecciones virales o bien citocinas producidas por células T que fueron atraídas a la glándula ya sea por una infección o bien por la presencia de antígenos tiroideos.<sup>6,7</sup>

El HLA clase II provee un mecanismo de presentación de los antígenos tiroideos a los linfocitos T autorreactivos, resultando en su activación y el potencial de persistencia de la enfermedad tiroidea.<sup>6,7</sup>

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones iniciales suelen ser inespecíficas como insomnio, alteraciones conductuales etcétera, lo que puede prolongar el tiempo antes del diagnóstico.<sup>8</sup>

#### Cardiovasculares:

Los pacientes con hipertiroidismo tienen un incremento en el gasto cardíaco, causado por el incremento en los requerimientos de oxígeno periférico y el incremento en la contractilidad cardíaca. La frecuencia cardíaca está incrementada, la presión de pulso se encuentra amplia, las resistencias vasculares periféricas disminuyen.<sup>2,7</sup> La fibrilación auricular ocurre en 10-20% de los adultos, es una entidad rara en niños. El prolapso mitral, también se ha reportado en niños.<sup>2,7</sup> También se han reportado niveles bajos de HDL.<sup>7</sup>

#### Gastrointestinales:

Se asocia a dificultad para ganar peso o pérdida de peso, a pesar del incremento en el apetito. La pérdida de peso es causada principalmente por el incremento en la termogénesis y secundariamente al incremento en la motilidad intestinal, se puede asociar a cuadros de diarrea y malabsorción.<sup>2,7</sup>

La prevalencia de la enfermedad celiaca y la enfermedad inflamatoria intestinal puede estar incrementada entre pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune. <sup>2,7</sup>

#### Neurológico:

El temblor distal es común. El temblor también se puede evidenciar en las manos o como fasciculaciones linguales. Los reflejos osteotendinosos están incrementados. Puede haber corea o ataxia, los cuales resuelven con el tratamiento. <sup>2,7</sup>

Pueden cursar con disfunción cognitiva, el cual es más común entre niños menores de 4 años y puede ser causa de retraso en el neurodesarrollo. También se asocia con alteraciones del comportamiento, hiperactividad, agitación, ansiedad, manía o psicosis. <sup>2,7</sup>

La debilidad muscular proximal puede estar presente, con disminución de la masa muscular y disminución de la eficiencia de contracción muscular. La parálisis periódica tirotóxica es un desorden raro, asociado a hipokalemia. <sup>7</sup>

#### Hueso

Las hormonas tiroideas estimulan la resorción ósea, resultando en un incremento de la porosidad cortical y reducción de volumen trabecular. La fosfatasa alcalina tiende a estar elevada, indicativa de incremento del recambio óseo. El incremento en la resorción ósea puede llevar a un incremento en las concentraciones de calcio, inhibiendo la secreción de parathormona y la conversión a 25- hidroxivitamina D. El efecto final es la osteoporosis y un incremento en el riesgo de fracturas patológicas. <sup>2,7</sup>

De igual manera se asocian a la aceleración en la velocidad de maduración ósea y la velocidad de crecimiento. <sup>2,7</sup>

#### Oftalmopatía

Se manifiesta principalmente con exoftalmos, proptosis, quemosis y oftalmoplejía. La oftalmopatía se caracteriza por la inflamación de los músculos extraoculares, la grasa periorbitaria y el tejido conectivo. <sup>1,2,7</sup>



Puede causar diplopía por la disfunción de los músculos extraoculares. Las úlceras corneales suelen ocurrir como resultado de la proptosis y la retracción del párpado.  
7,9

En la infancia y adolescencia suele no ser una afección grave, a comparación de los cuadros presentados en adultos. <sup>9</sup>

Bocio:

Se refiere a un crecimiento anormal de la glándula tiroidea. La mayoría de los niños cursa con bocio difuso. La superficie suele ser lisa, sin nódulos palpables, homogénea. Un bocio importante puede causar disfagia y compresión traqueal. Se puede auscultar un soplo sobre la glándula en pacientes con hipertiroidismo. <sup>2,7</sup> Los grados de bocio se especifican en la tabla 1.

Eje gonadotropo:

No se encuentra afectada la edad de inicio de pubertad. Se ha asociado en niñas que ya iniciaron con menarca, cursan con oligomenorrea o amenorrea secundaria. También son comunes los ciclos anovulatorios. <sup>2,7</sup>

El hipertiroidismo se asocia a niveles elevados de globulina de unión a hormonas sexuales, lo cual resulta en niveles elevados de estradiol en mujeres y testosterona en varones, sin embargo, la fracción libre de estas hormonas no se ve afectada. <sup>7</sup> También se asociado al incremento en la aromatización de andrógenos a estrógenos, lo cual se puede manifestar como ginecomastia en los hombres. <sup>7</sup>

Piel:

Se encuentra cálida por el incremento en el flujo sanguíneo. Suele ser suave por la disminución de la capa de queratina. La sudoración incrementa por el incremento en la termogénesis. La onicolisis puede dar la imagen de uñas en ciruela. El vitíligo y alopecia areata pueden ocurrir en asociación con otras enfermedades autoinmunes. <sup>6,7</sup>

También se encuentra mixedema pretibial por acumulación de proteoglicanos a nivel de extremidades inferiores, siendo este un signo raramente encontrado en niños.<sup>7</sup>

#### Hallazgos a la exploración física

- Bocio
- Taquicardia, palpitaciones
- Nerviosismo
- Talla alta con edad ósea adelantada.
- Exoftalmos
- Aumento del apetito
- Pérdida de peso
- Temblor fino distal.
- Intolerancia al calor
- Hiperreflexia
- Hipertensión
- Diarrea
- Alteraciones menstruales
- Hiperactividad
- Insomnio
- Ginecomastia en varones
- Mixedema pretibial y miopatía tirotóxica.<sup>1</sup>

#### *Oftalmopatía de Graves*

Se encuentra presente en 25% de los pacientes al diagnóstico. En pacientes pediátricos la incidencia incrementa, presentándose en 27 al 63%.<sup>9,10,11</sup>

La principal teoría que explica la infiltración linfocitaria es la presencia de un antígeno compartido entre la órbita, la glándula tiroidea y el receptor de TSH.<sup>9,10</sup>

Las interacciones entre células T y fibroblastos resultan en la activación del tejido e inducción de genes involucrados en la inflamación y remodelación del tejido. Estos

eventos son mediados por citocinas incluyendo la interleucina 1B, Interleucina 6.<sup>9, 10,11</sup>

La grasa periorbitaria y los músculos extraoculares se expanden por la acumulación de material digestible por hialuronidasas y adipogénesis. Los músculos extraoculares permanecen intactos, sin embargo, las fibras se separan. En estadios tardíos los músculos se pueden volver fibróticos, resultando en compromiso de la movilidad ocular.<sup>9,10,11</sup>

Los criterios para el diagnóstico de la oftalmopatía de Graves incluyen retracción palpebral, observándose el párpado superior por arriba del limbo esclerocorneal, exoftalmos con una exoftalmometría mayor a 20 mm, disfunción óptica, disfunción de los músculos extraoculares, con aumento de volumen muscular demostrado por tomografía axial computada o resonancia magnética nuclear.<sup>9</sup>

La clasificación utilizada para la oftalmopatía de Graves se denomina NOSPECS: Toma en cuenta los siguientes criterios:

0. Ausencia de síntomas y datos clínicos
1. Retracción palpebral leve, sin sintomatología aparente
2. Edema de tejidos blandos o quemosis conjuntival
3. Proptosis
4. Oftalmoplejía
5. Involucro corneal
6. Neuropatía óptica y pérdida visual.<sup>2</sup>

El 74% de los pacientes no va a requerir tratamiento farmacológico. La corrección del hipertiroidismo por lo general mejora los síntomas.<sup>2</sup>

En los casos más avanzados, donde existe proptosis, diplopía, quemosis, fotofobia y úlceras corneales, se debe de instaurar el tratamiento farmacológico. Los corticoesteroides del tipo prednisona tienen un efecto inmunomodulador directo. Se inician dosis de 60 a 80 mg día durante 2 a 4 semanas, 40 mg las siguientes dos semanas, 30 mg las siguientes tres semanas y finalmente 20 mg el último par de semanas, con una disminución final de 2.5 mg semanales durante diez semanas más.<sup>7,9</sup> Como alternativa se pueden utilizar bolos de metilprednisolona 1 g IV durante 3 días seguido de esteroide oral.<sup>9</sup>

## Diagnóstico

El diagnóstico se basa en las características clínicas del pacientes y alteraciones bioquímicas.<sup>1,2</sup>

### 1. Hallazgos clínicos

Signos de tirotoxicosis como taquicardia, pérdida de peso, temblor fino, sudoración. Presencia de bocio. Exoftalmos o datos de oftalmopatía.<sup>12</sup>

### 2. Hallazgos bioquímicos

El paso inicial en la evaluación ante la sospecha de hipertiroidismo es la función tiroidea midiendo niveles séricos de TSH, T3 libre y t4 libre.<sup>7</sup>

Se pueden encontrar 3 patrones bioquímicos

- Elevación de T3; 13% de los pacientes pediátricos. Asociada a niveles más elevados de TSI
- Elevación de T4
- Elevación de ambas T3 y T4<sup>3,5</sup>

Se espera encontrar además supresión de TSH menor a 0.1mU/ml.<sup>12</sup>

Se clasifica como enfermedad severa una T4 libre mayor a 7 ng/dl, (o más de 2 a 3 veces el límite superior del ensayo), moderada 5-7 ng/dl, leve si es menor a 5 ng/dl.

<sup>12</sup>

### 3. Evaluación de autoinmunidad

Una vez confirmado el diagnóstico de hipertiroidismo, se determina la causa de este. En el caso de la enfermedad de Graves consiste en la evaluación de la autoinmunidad contra la glándula tiroidea.<sup>7,11,13</sup>

El anticuerpo con mayor especificidad para el diagnóstico es el TSI con una sensibilidad del 98% y especificidad del 99%.<sup>13</sup> La determinación de TSI se realiza por ensayo funcional, midiendo la producción de AMP cíclico en células foliculares tiroideas cultivadas.<sup>13</sup> Los TSI son detectables en plasma en la mayoría de los pacientes sin embargo en ciertas condiciones tales como la edad pediátrica, pueden reportarse negativos.<sup>2,7,13</sup>

Aproximadamente el 75% de los pacientes con enfermedad de Graves tiene además anticuerpos anti TPO y el 25-55% ATg. <sup>1,2</sup>

Se definen como anticuerpos TSI positivos como niveles séricos mayores de 1.5 U/L. Se definen como niveles de anticuerpos negativos con niveles menores a 1 U/L. <sup>2,7</sup>

#### 4. Estudios de imagen.

En el ultrasonido tiroideo con Doppler se observa un incremento en el patrón vascular característico. Se determina como índice máximo de flujo sanguíneo de la arteria tiroidea superior a un flujo que excede los 45 cm/seg, concordante con EG. Adicionalmente un índice de 0.5 o mayor entre los píxeles de sangre sobre los píxeles totales apoya el diagnóstico. <sup>2,7</sup>

El ultrasonido apoya el diagnóstico de una manera rápida y no invasiva con alto valor de sensibilidad. No es un estudio que se recomiende de rutina, puede realizarse en pacientes donde se identifica la presencia de un nódulo a la exploración física o bien cuando hay antecedente de traumatismo en cuello previo al diagnóstico de hipertiroidismo. <sup>7</sup>

#### 5. Gammagrama con Yodo 123

No se recomienda de rutina. En caso de TSI no concluyentes, se puede considerar la realización de un gammagrama de captación con yodo 123, por su corta vida media y bajos niveles de radiación comparado con el yodo 131. <sup>2,7</sup>

El porcentaje de captación de yodo se va a encontrar elevado en la enfermedad de Graves, se observa con un patrón difuso de captación. <sup>2,7</sup> Útil en el diagnóstico diferencial entre un nódulo hiperfuncionante o un bocio multinodular. <sup>2,7</sup>

Se establece el diagnóstico si el paciente ha cumplido con 1 de los hallazgos clínicos y 4 hallazgos bioquímicos. <sup>12</sup> Se establece como sospecha diagnóstica si el paciente presenta un hallazgo clínico y presenta 1-3 criterios bioquímicos o bien si

únicamente presenta 1 a 2 criterios bioquímicos, pero ha persistido la elevación de T4 libre por más de 3 meses. <sup>12</sup>

### Tratamiento

El objetivo del tratamiento es mantener los niveles de hormonas tiroideas dentro del rango de referencia con un nivel de TSH detectable, por debajo del límite superior de referencia, así como el control de los síntomas del paciente. <sup>2,14</sup>

No hay tratamiento curativo específico, cada opción terapéutica se asocia a complicaciones. El manejo debe ser individualizado en cada caso. <sup>2,</sup>

#### 1. Tratamiento farmacológico antitiroideo

Los fármacos antitiroideos inhiben la síntesis de hormonas tiroideas a distintos niveles.<sup>2</sup>

Las tionamidas como el carbimazol o su metabólico activo el metimazol, también conocido como tiamazol son el tratamiento de primera elección en niños y adolescentes. <sup>2,14</sup>

El propiltiuracilo en la edad pediátrica no se recomienda ya que se ha asociado a un mayor riesgo de efectos adversos mayores entre los cuales sobresale la hepatotoxicidad. <sup>2,14,15</sup>

Las tionamidas actúan como sustrato de la peroxidasa tiroidea, previniendo el acoplamiento de yodotironinas y también interfieren en la oxidación y unión del yodo a la célula tiroidea, bloqueando la producción de hormona tiroidea. También se ha asociado a un efecto inmunomodulador directo y disminuyen las concentraciones de TSI séricas. <sup>2,14,15</sup>

La dosis se titula de acuerdo con las pruebas de función tiroideas o bien, administrándose en dosis altas para prevenir la producción endógena de hormonas tiroideas agregando sustitución con levotiroxina (Bloqueo y reemplazo). La dosis inicial dependerá en el peso, signos, síntomas y severidad bioquímica. <sup>2,14,15</sup>

Una dosis inicial de 0.15 a 0.3 mg/kg de tiamazol o 0.25 a 0.5 mg/kg de carbimazol reducirá la producción de hormonas en la mayoría de los pacientes. <sup>2,14,15</sup>

Una dosis menor de inicio como 0.15 mg/kg de tiamazol o 0.25 mg/kg de carbimazol se puede utilizar en pacientes con enfermedad de leve a moderada (T4 libre menor a 35 pmol/L o T3 libre menor a 12 pmol/L). <sup>2,14</sup>

Una dosis inicial más alta de tiamazol de 0.5 mg/kg o bien carbimazol 0.75 mg/kg, se puede administrar en pacientes con casos severos donde se requiere una disminución rápida de la producción hormonal. <sup>2,14,15</sup>

El tiamazol se puede incrementar hasta una dosis de 1 mg/kg y el carbimazol hasta 1.3 mg/kg, considerándose dosis altas una dosis de tiamazol mayor a 0.6 mg/kg. <sup>2,14,15</sup>

No se han demostrado diferencias significativas en el control bioquímico entre pacientes con esquema de titulación de dosis vs esquema de bloqueo y reemplazo, sin embargo, con esta última opción al utilizar dosis más altas se ha asociado con mayor frecuencia de efectos adversos. <sup>2,16</sup>

En pacientes con esquema de titulación progresiva de dosis;

Una vez alcanzado el estado eutiroides del paciente, se puede iniciar una reducción de la dosis de antitiroideo del 25% en paciente eutiroides y hasta el 50% en pacientes hipotiroideos. <sup>2</sup>

En caso de que el paciente continúe hipertiroideo se debe incrementar la dosis 25% o más en casos de hipertiroidismo severo. <sup>2</sup>

Los primeros 4 a 6 meses de tratamiento el objetivo terapéutico debe ser guiado por las concentraciones de T3 y T4, posterior a los 4 a 6 meses de tratamiento, si la TSH continúa suprimida con presencia de T4 libre normal puede deberse a una elevación de la T3 libre, por lo que se recomienda incrementar la dosis. <sup>2,17</sup>

El seguimiento debe ser cada 4 a 6 semanas hasta normalizar los niveles de hormonas tiroideas, posteriormente se puede prolongar el seguimiento con valoraciones cada 3 a 4 meses. <sup>2,18</sup>

En pacientes con esquema de bloqueo y reemplazo;

Las dosis altas iniciales bloquearán la producción de hormonas tiroideas en la mayoría de los pacientes, a los 3-4 meses de tratamiento, de persistir con TSH suprimida, se valorará incremento de la dosis del 25%. <sup>2,10</sup>

Una vez normalizadas la T4 y T3 se recomienda el inicio de la terapia con levotiroxina a las 6 a 12 semanas del inicio de tratamiento, a dosis bajas de 1 a 2 mcg/kg/día. Los primeros 4 meses del tratamiento a pesar de que la TSH se encuentre suprimida, se recomienda iniciar la suplementación con levotiroxina, con controles estrictos cada 4 a 6 semanas hasta que se alcancen valores normales.<sup>2,4</sup> El bloqueo betaadrenérgico se debe iniciar cuando el paciente presenta signos y síntomas de enfermedad moderada a severa. El beta bloqueador debe suspenderse una vez se normalicen los niveles de hormonas tiroideas.<sup>2,3</sup>

La respuesta terapéutica a corto plazo se espera que la mayoría de los pacientes se encuentren eutiroideos en las primeras 4 a 6 semanas cuando se alcanza el pico máximo de respuesta, esto dependiente de la severidad de la enfermedad y la dosis de antitiroideos. Pacientes con valores iniciales más altos de hormonas tiroideas se espera tarden más tiempo en normalizar el perfil tiroideo.<sup>2,4,19</sup>

Si el paciente persiste en un estado de hipertiroidismo posterior a las 3-4 meses de tratamiento se debe incrementar la dosis de fármacos antitiroideos.<sup>2,3</sup>

#### Efectos adversos

El 15% de los pacientes en tratamiento farmacológico van a presentar al menos un efecto adverso. El efecto más común, considerado de menor grado es la reacción cutánea, se presenta como exantema y urticaria, hasta en 10% de los pacientes. Los efectos adversos mayores tienen una incidencia de 0.2 a 0.5%, incluyen disfunción hepática, frecuentemente cursa como un cuadro de colestasis y resuelve una vez se suspenden los antitiroideos, en contraste con el daño hepatocelular en pacientes con propiltiuracilo que tiene una presentación clínica más severa y pronóstico adverso. La agranulocitosis, es un efecto raro en pacientes pediátricos, la mayoría de los casos se reportan en los primeros 3 meses de tratamiento, más comúnmente se presenta en niños más pequeños, asociado de igual manera a dosis más elevadas de tionamidas.<sup>2,19,20</sup>

Se deben tomar un estudio de conteo de neutrófilos totales, con un conteo mayor a 1000/mm<sup>3</sup>, así como con enzimas hepáticas menores a 3 veces el límite superior se considera seguro iniciar el tratamiento con antitiroideos.<sup>2,22</sup>



También se ha descrito artritis, náuseas, vasculitis, hipotrombinemia, trombocitopenia, anemia aplásica, síndrome nefrótico.<sup>2,13</sup>

#### Otras terapéuticas

Se ha descrito el uso de Rituximab en pacientes adultos, sin embargo, su eficacia es aún controversial y no hay evidencia suficiente para recomendar su uso en pacientes pediátricos.<sup>24</sup>

El Ki 70 un antagonista de los efectos de la TSI, ha demostrado efectividad en pruebas con animales.<sup>24</sup>

Teprotumumab, un anticuerpo monoclonal anti IGF 1R es efectivo en pacientes con oftalmopatía de Graves sin embargo aún no se ha comprobado su efectividad en la EG.<sup>24</sup>

## 2. Tratamiento definitivo

Las opciones de tratamiento definitivo incluyen la administración de radioyodo o la tiroidectomía total.<sup>2</sup>

Estas opciones de tratamiento se consideran en pacientes que han desarrollado reacciones adversas severas como neutropenia o disfunción hepática, en caso de recaída, presencia de síntomas compresivos por un bocio importante o bien si no desean continuar el tratamiento farmacológico o incluso ante el antecedente de poco apego al tratamiento.<sup>2,5</sup>

### *Radioyodo*

Al igual que el yodo, el RAI es captado y metabolizado por el tirocito y almacenado en el folículo tiroideo en forma de hormonas tiroideas. El isótopo emite beta radiación dañando el DNA del tirocito resultando en apoptosis y necrosis del tejido. La dosis recomendada es de “ablación tiroidea” en estos casos, con la finalidad de disminuir el riesgo de recaída y riesgo de malignización a futuro.<sup>2</sup>

En 2021 se realizó una revisión sistemática por Lutterman, reportando una efectividad en pacientes pediátricos de 42.8 a 97.5% asociada a la dosis administrada.<sup>22</sup>

La dosis va de 5.4 a 21 mCi, personalizando la dosis de 0.4 mCi de I 131 por cada gramo de tejido estimado por ultrasonido. <sup>2,25</sup> En los pacientes entre 5-10 años hay que evitar dosis mayores a 10 mCi de I-131. <sup>2</sup>

Los fármacos antitiroideos se suspenden siete días antes de recibir el tratamiento con I-131 y se reinician tres días después, manteniendo el tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes para el control de los síntomas de hiperfunción tiroidea. <sup>2,22</sup>

Las contraindicaciones para el uso de radioyodo incluyen el embarazo o planear un embarazo en los 6 meses subsecuentes a su administración, lactancia, edad menor a 5 años (mayor riesgo de malignización a largo plazo) y la presencia de oftalmopatía de graves activa ya que se puede exacerbar, por lo que es necesario el tratamiento previo con glucocorticoides o en su defecto se recomienda en estos casos optar por tiroidectomía. <sup>2,1</sup>

El principal efecto secundario es el hipotiroidismo, reportado en 42.8 a 97.5% de los pacientes. Otros efectos secundarios reportados son extremadamente raros, se puede observar incremento en la consistencia de la glándula durante la primera semana posterior al tratamiento. Otro posible efecto adverso es el hiperparatiroidismo. A largo plazo también se han reportado casos de nódulos tiroideos benignos y bocio multinodular. <sup>2,22</sup> Es muy raro el reporte de tormenta tiroidea y se asocia a niveles muy elevados de T4 libre previos al tratamiento. <sup>1</sup>

La relación con el desarrollo de segundas neoplasias es controversial, en un estudio publicado en 2019 por Kithara et al. siguiendo un total de 12 387 pacientes hasta los 26 años posteriores al tratamiento con radioyodo, se encontró una relación positiva para el desarrollo para cáncer de mama ( $P= 0.04$ ) y otros tumores sólidos ( $P= 0.01$ ), sin embargo, asociado a una dosis de radiación  $>100$  Gy. <sup>21</sup>

En 2021 se publicó una revisión sistemática por Lutterman et al. Incluyendo 23 estudios evaluando un total de 1283 pacientes pediátricos, no se encontró asociación con la presencia de tumores o leucemia en etapas posteriores de la vida, con un seguimiento hasta de 27 años por algunos estudios. <sup>22,24</sup>

En otros estudios a largo plazo no se reporta asociación con la presencia de malignización ni problemas de fertilidad con un seguimiento de casi 4 décadas. <sup>2,22</sup>

Los pacientes que reciben radioyodo deben evitar contacto con otras personas, especialmente menores de 3 años, por al menos 7 días posteriores a recibir la dosis. Al recibir dosis menores a 33 mCi no precisan ingreso a aislamiento hospitalario. <sup>2,24</sup> La glándula tiroides se observa comienza a reducir de tamaño a las 8 semanas posteriores al tratamiento. Si a los 6 meses del tratamiento el paciente persiste con hipertiroidismo se requerirá la administración de una segunda dosis. <sup>2,1</sup> En pacientes con síndrome de Down, el yodo radioactivo debe evitarse siempre que sea posible por la frecuencia mayor de alteraciones hematológicas en estos pacientes. <sup>2,10, 24</sup>

### *Tiroidectomía total*

Este procedimiento consiste en la resección de todo el tejido tiroideo. <sup>2</sup> Es la modalidad de tratamiento definitivo de elección en casos de enfermedad de graves menores de 10 años, que cursen con alguna contraindicación para la administración de radioyodo o bien un tamaño de bocio importante (>80gr) o la presencia de un bocio multinodular. <sup>2,24</sup>

La ventaja de la tiroidectomía es la curación inmediata del hipertiroidismo. Con la consecuencia de un hipotiroidismo secundario. <sup>2,24</sup>

Se prefiere realizar una tiroidectomía total respecto a una hemitiroidectomía para reducir el riesgo de hipertiroidismo recurrente, no se reportan diferencias en la incidencia de complicaciones postquirúrgicas entre ambos procedimientos. <sup>2,3</sup>

Previo a la intervención los pacientes deben mantenerse eutiroides para reducir el riesgo durante la anestesia de una tormenta tiroidea. <sup>2,4</sup> Se debe continuar el manejo antitiroideo hasta el día de la cirugía. Cuando no se puede lograr el eutiroidismo con el tratamiento con tionamidas se recomienda la administración vía oral de yodo (5 a 10 gotas de Lugol o 1-4 gotas de yoduro potásico 3 veces al día), puede iniciarse 1 a 2 semanas previo a la cirugía, este tratamiento consigue una disminución de la producción de hormonas tiroideas por el efecto Jod Basedow, sin embargo, si la cirugía no se realiza en el tiempo adecuado el paciente puede presentar hipertiroidismo nuevamente. <sup>2, 24, 26</sup>

También puede optarse por el tratamiento con beta bloqueadores y esteroide, previo a cirugía si el paciente lo requiere. <sup>2,4</sup>

Se deben valorar niveles de vitamina D previos al procedimiento para disminuir el riesgo de hipocalcemia transitoria postquirúrgica, si no se cuenta con estos niveles se puede iniciar colecalciferol por 3 días previo a la cirugía. <sup>2,4</sup>

La mortalidad postquirúrgica es muy baja, menor a 0.1%, sin embargo, la presencia de complicaciones postquirúrgicas es elevada incluyendo hipocalcemia (22%) y lesión del nervio laríngeo recurrente (5.4%). Se reporta una incidencia de hipoparatiroidismo permanente en 2.5% de los pacientes y lesión nerviosa permanente en 0.4%. Las infecciones postquirúrgicas, hemorragia, cicatrización queloide son raras. La lesión de la rama externa del nervio laríngeo superior puede ocurrir, manifestándose con alteraciones sutiles en la voz. El riesgo de complicaciones postquirúrgicas disminuye, si la cirugía se realiza por un cirujano de tiroides de alto volumen (más de 30 procedimientos al año). <sup>2,24</sup>

### Criterios de remisión

La remisión se define como un periodo de función tiroidea normal al menos 12 meses posteriores a la suspensión de los fármacos antitiroideos. <sup>1,2</sup>

Remisión provisional se define como la presencia de pruebas de función tiroideas por 3 meses al menos, posterior a la suspensión del tratamiento. <sup>1,2</sup>

Se define como recaída la presentación de TSH suprimida, T4 y T3 libre elevada posterior a la suspensión del tratamiento. <sup>2,4</sup>

La tasa de remisión en niños se reporta es más baja que en pacientes adultos. <sup>1</sup>

La duración del tratamiento debe ser de al menos 3 años, hasta 5 en casos donde la probabilidad de remisión es baja basado en las características clínicas del paciente en el debut de la enfermedad. Siendo una decisión que se debe tomar de la mano junto a la familia del paciente. <sup>2,3</sup>

Los niveles de TSI disminuyen una media de 90% a los 3 años de tratamiento. <sup>2</sup>

Los índices de remisión a los 2 años de tratamiento en pacientes pediátricos van de 20 al 30%, este índice incrementa con la duración del tratamiento, reportándose índices de hasta 24.1, 31 y 43.7% con periodos de tratamiento de 1.5 a 2.5, 2.5 a 5

y 5 a 6 años respectivamente. Un estudio reporta una remisión del 75% a los 9 años de tratamiento. <sup>2,4</sup>

La recaída es más frecuente el primer año posterior a la suspensión del tratamiento, reportada hasta en 75% de los pacientes, durante el segundo año esta tasa disminuye hasta el 10%. <sup>2,5</sup> Los pacientes que sufren recaída generalmente lo hacen en los primeros 12 meses posteriores a la suspensión del tratamiento. <sup>2,28</sup>

Los factores asociados con mayor probabilidad de remisión con tratamiento farmacológico son

- Edad mayor al diagnóstico
- Sexo femenino
- Etnicidad caucásica
- Tamaño del bocio pequeño
- Niveles leves a moderados de elevación de hormonas tiroideas al diagnóstico
- Títulos bajos de TSI
- Duración del tratamiento farmacológico antitiroideo. <sup>2,25,26</sup>

Hay pocos estudios dirigidos en pacientes pediátricos establecido relaciones estadísticas entre estos factores, la mayoría siendo estudiados en pacientes adultos. <sup>2,16,25</sup>

Los factores de riesgo asociados con peores tasas de remisión incluyen

- Sexo masculino
- Menor edad cronológica al diagnóstico
- Bocio importante
- Pacientes prepúberes
- Presencia de orbitopatía de graves
- Niveles elevados de TSI
- Niveles elevados de T4 libre diagnóstico. <sup>2,16, 25,26</sup>

La presentación de hipotiroidismo durante el tratamiento, puede ser un indicador positivo de remisión posterior al retiro de los antitiroideos, reflejando una forma más leve de la enfermedad. <sup>25,26</sup>

Si bien la relación entre la severidad del hipertiroidismo y la respuesta al tratamiento es incierta, la presentación con una forma leve de la enfermedad puede ser un factor pronóstico favorable. <sup>16, 25</sup>

La asociación de estos factores con la recurrencia de la enfermedad una vez retirado el tratamiento antitiroideo es controversial entre diferentes estudios. <sup>25,26</sup>

### III. ANTECEDENTES

1. En el 2020 se realizó un estudio retrospectivo por Gu Y. incluyendo 77 niños menores de 7 años con diagnóstico de enfermedad de Graves, tratados en el departamento de endocrinología del Hospital pediátrico de Beijing entre el 2010 y 2018. Se dividió a la población en 2 grupos de estudio, pacientes que alcanzaron la remisión y pacientes que persistieron con la enfermedad.

Encontraron una tasa de remisión de 23.4%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo en remisión y el grupo con enfermedad persistente analizando variables como edad de diagnóstico, sexo, tamaño del bocio inicial o niveles de hormonas tiroideas al diagnóstico. Sin embargo, si encontraron correlación entre los niveles iniciales de anticuerpos anti TPO y la remisión de la enfermedad ( $P=0.019$ ) así como la presencia de niveles elevados de TSI al diagnóstico en comparación con pacientes con niveles bajos ( $P=0.037$ ).<sup>27</sup>

2. En 2002, Alameda C. et al, realizaron un estudio retrospectivo en pacientes adultos con enfermedad de Graves, en una clínica de endocrinología en Madrid. Incluyeron a 68 pacientes con una media de edad de 36.8 años. Reportaron una tasa de remisión de 19%, en 38% de los pacientes se reportó remisión tras un año de tratamiento, cursando con recaída en el primer año posterior a la suspensión del tratamiento. Se realizó una comparación estadística entre el grupo de pacientes con recidiva y los pacientes que no recayeron en la enfermedad.

No reportaron la existencia de diferencias estadísticamente significativas al correlacionar variables como sexo, edad, niveles de T4 libre al diagnóstico, oftalmopatía entre ambos grupos de pacientes. Sin embargo, reportan una diferencia estadísticamente significativa entre pacientes con TSI  $>80$  Ui/L, AMA  $>3000$  u/ml ( $p = 0,003$ ) y bocio grado II a III, ( $p = 0,007$ ).<sup>28</sup>

3. En 2019 Bayramoğlu et al. publicaron un estudio observacional retrospectivo incluyendo expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad de Graves entre 2009 y 2016. Definieron como hipertiroidismo como la presencia de TSH ( $0.6-5.5$   $\mu$ IU/mL), T4 libre alta ( $0.8-1.9$  ng/dL) y T3 libre alta ( $2-6.5$  pg/mL), en

la presencia de manifestaciones clínicas. Sujeto a la positividad de anticuerpos TSI (>14 U/L) confirmando el diagnóstico de enfermedad de Graves. Reportaron que 7 de 24 casos no alcanzaron la remisión a los 2 años de tratamiento. Remisión provisional se alcanzó en una media de 31.1 meses posterior al inicio del tratamiento con tiamazol en 43.8% de los pacientes, 66% de estos pacientes curso con recurrencia. Se logro la remisión a largo plazo en 24.1% de los pacientes.

En el grupo de pacientes en remisión, se encontraron niveles más bajos de T4 libre al diagnóstico, respecto al grupo que no logro remisión, donde se encontró una relación T3 libre/T4 libre al diagnóstico más alto. <sup>29</sup>



## **IV. JUSTIFICACION**

### **MAGNITUD**

Es una patología crónica con gran magnitud debido a su alta incidencia tanto a nivel nacional como internacional, reportándose una incidencia de 4 a 58 por cada 100 000 niños por año, siendo la segunda enfermedad tiroidea autoinmune más común a nivel mundial, sin embargo, no se conoce la incidencia en México, ni en la población pediátrica de nuestro país. Es una patología que representa un problema de salud a nivel mundial, afectando la calidad de vida de miles de niños, además de traer repercusiones a largo plazo como mayor riesgo de alteraciones cardiovasculares, osteoporosis, talla baja, entre otros.

### **TRASCENDENCIA**

La importancia de realizar un estudio a este nivel radica en la posibilidad de identificar los factores de riesgo para una mala respuesta al tratamiento farmacológico con antitiroideos en pacientes con EG en nuestra población y de esta manera adaptar nuestro protocolo de estudio y seguimiento, optimizando medidas que permitan reducir las complicaciones, incrementar las posibilidades de remisión y con ello reducir la morbimortalidad en estos pacientes.

Hay pocos reportes en la literatura de estudios de este tipo realizados en pacientes pediátricos y ninguno ha sido llevado a cabo en población mexicana o incluso latina, por lo que nos brindará información sobre el comportamiento de la enfermedad en nuestra población.

### **VULNERABILIDAD**

Al ser un estudio retrospectivo, el propio diseño metodológico del estudio puede ser una vulnerabilidad al momento de la recolección de datos ya que podría no contarse con la información completa que se busca y con ello excluir a los pacientes de nuestro estudio, lo que pudiera conllevar a no contar con una muestra estadísticamente significativa para instaurar la asociación que se busca establecer

## **FACTIBILIDAD**

Este estudio es factible gracias a que el hospital de pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente dispone de recursos humanos y materiales necesarios, contamos con servicio de endocrinología pediátrica donde se otorga seguimiento una población extensa de pacientes con diagnóstico de EG, además del equipo necesario, área física y personal capacitado para su atención y seguimiento adecuado. Se cuenta con los estudios bioquímicos necesarios para identificar las variables requeridas en el protocolo.

Esta investigación se apegará a la normativa establecida por parte del Comité de Ética en Investigación en Salud 1302 y a los parámetros señalados en el programa de estudios universitarios a los que se encuentra incluido nuestro hospital.

## V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de Graves afecta de 4 a 58 por cada 100 000 niños por año, siendo la segunda enfermedad tiroidea autoinmune más común a nivel mundial, es la forma más común de hipertiroidismo en pacientes pediátricos.

La evolución del Graves no es igual en pacientes pediátricos que en pacientes adultos, reportándose menores tasas de remisión en pacientes pediátricos respecto a las tasas de remisión en adultos (30 vs 50 a 60%).

El identificar los factores asociados a una mala respuesta al tratamiento y por consiguiente identificar a los pacientes con baja probabilidad de remisión puede mejorar la atención de estos pacientes optimizando el protocolo de manejo y seguimiento en estos pacientes. El identificar los factores predictores puede llevar a considerar desde un inicio la posibilidad de un tratamiento más prolongado, así como considerar las líneas de tratamiento definitivo en pacientes con estos factores de riesgo desde etapas tempranas de la enfermedad. De igual manera permiten plantear un pronóstico más acertado a la familia del paciente desde etapas tempranas del tratamiento.

En los últimos años ha habido un auge en la investigación en este campo, existen numerosos estudios planteando la asociación entre ciertos factores con la tasa de remisión de la enfermedad, sin embargo, hay pocos estudios conducidos en niños y ninguno se ha llevado a cabo en población mexicana. A pesar de ser una enfermedad común en nuestro medio, se desconoce el comportamiento de los factores de riesgo descritos en la bibliografía en nuestra población. Debido a esto surge la siguiente pregunta de investigación:

**¿Cuáles son los factores relacionados a remisión con tratamiento antitiroideo de la enfermedad de graves en pacientes pediátricos?**

## **VI. OBJETIVOS**

### **OBEJTIVO GENERAL**

Identificar los factores relacionados a la remisión de la enfermedad de Graves en pacientes pediátricos en tratamiento con antitiroideos, en seguimiento por el servicio de endocrinología en la UMAE Pediatría CMNO.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Determinar las características generales de nuestra población con diagnóstico de enfermedad de Graves
2. Describir la tasa de remisión de la enfermedad de Graves, en nuestro hospital.
3. Identificar el patrón de severidad más común del perfil tiroideo en el paciente con EG
4. Describir el estadio puberal más común al diagnóstico en los pacientes con EG
5. Determinar el nivel de severidad de elevación de los TSI al diagnóstico más común en nuestra población
6. Describir la frecuencia de reacciones adversas a las tionamidas en nuestra población.

## **VII. MATERIAL Y METODOS**

a) Tipo de diseño: Se trata de un estudio retrospectivo, analítico.

b) Universo de estudio: Incluye expedientes de pacientes con diagnóstico de EG en seguimiento por el servicio de endocrinología pediátrica de la unidad médica de alta especialidad del centro médico nacional de occidente.

c) Cálculo muestral: Se incluirán todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión en seguimiento por diagnóstico de enfermedad de Graves en el periodo de 2020 a 2022 por el servicio de endocrinología pediátrica.

d) Lugar donde se desarrollará el estudio: Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Guadalajara Jalisco, México.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:** Expedientes de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Graves en seguimiento por el servicio de endocrinología pediátrica de 2020 a 2022 que cumplan con información completa en el expediente clínico.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:** Pacientes con información incompleta en el expediente electrónico y físico o que hayan perdido seguimiento médico durante el periodo establecido.

### **DESARROLLO DEL ESTUDIO Y PROCEDIMIENTOS**

Se presentará el estudio al Comité de Ética en investigación y Comité local de investigación en salud de la UMAE HP de CMNO del IMSS, posterior aprobación se accederá a los expedientes electrónicos y físicos de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Graves en seguimiento por consulta externa del servicio de endocrinología pediátrica de la UMAE Hospital de pediatría, evaluando los que cumplan criterios de inclusión con descripción detallada de estos.

Se realizará una revisión exhaustiva del expediente clínico y electrónico identificando expedientes de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Graves diagnosticada en un periodo del 2020 al 2022 que recibieran tratamiento farmacológico antitiroideo con tiamazol. Se analizarán las características de dichos pacientes al diagnóstico y se establecerán los expedientes que cumplan criterios de inclusión y de remisión.

Se definió como criterios de remisión la negativización de los anticuerpos anti receptor de TSH, normalización del perfil tiroideo para la edad a los 18 meses de inicio del tratamiento antitiroideo, con el retiro del tratamiento por al menos 3 meses manteniendo un perfil tiroideo en percentiles normales para la edad.

Una vez recopilada la información en la hoja de recolección de datos se integrará a una base de datos realizada con Microsoft Office Excel 2020, la cual se analizará

mediante el programa SPSS v. 26 para su graficación, operacionalización de las variables y establecer la asociación entre los factores descritos. Se redactarán resultados acordes a los objetivos para emitir conclusiones y su posterior presentación en formato de tesis

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizará estadística descriptiva para las variables cualitativas utilizaremos porcentajes y frecuencias y para las variables numéricas promedio y desviación estándar o mediana y rangos de acuerdo con las características de la distribución de la población para lo cual se realizarán pruebas de normalidad.

En el análisis bivariado de las variables cualitativas se utilizará prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher, razón de momios (OR), con intervalo de confianza al 95%. Para las variables cuantitativas se utilizará prueba de T de student o U de Mann Whitney de acuerdo a las características de la distribución de la población. Finalmente se realizará una regresión logística para crear un modelo predictor en la que incluiremos todas las variables cualitativas.

Se considerará un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. El análisis de datos se realizará por medio del programa estadístico Statistal Packege for Social Sciences para Windows (SPSS) versión 26 (IBM, Chicago IL, EE.UU.).

#### **VARIABLES DEL ESTUDIO**

- Variable independiente:
  - Enfermedad de Graves en remisión
  
- Variable dependiente:
  - Edad al diagnóstico
  - Sexo
  - Niveles de T4 libre al diagnóstico
  - Niveles de TSI al diagnóstico
  - Tamaño del bocio al diagnóstico
  - Dosis administradas al inicio del tratamiento

- Estadio puberal al diagnóstico
- Presencia de efectos adversos al tiamazol

## h) Cuadro de operacionalización de variables

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	PRUEBA ESTADÍSTICA
<b>Edad al diagnóstico</b>	Cuantitativa	Discreta	Años	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de la persona	Media y DE o medianas y rangos T Student o UMW
<b>Sexo</b>	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino	Características biológicas, anatómicas, fisiológicas y cromosómicas de la especie humana que las diferencian de acuerdo con sus caracteres sexuales primarios.	Frecuencias, % y $\chi^2$ PR
<b>Niveles de T4 libre al diagnóstico</b>	Cualitativa	Ordinal	Normal Elevación leve Elevación moderada Elevación Severa	Niveles de hormona tiroxina que circulan no unidas a proteínas séricas Se define como elevación severa una T4 libre mayor a 7 ng/dl, moderada 5-7 ng/dl, leve si es menor a 5 ng/dl.	Frecuencias, % y $\chi^2$ PR
<b>Niveles de TSI al diagnóstico</b>	Cualitativa	Ordinal	Elevación leve Elevación moderada Elevación Severa	Niveles séricos de anticuerpos contra receptor de TSH. Se definen como anticuerpos positivos niveles mayores a 1.5 U/L Elevación leve cuando se encuentran de 1.5 a 3 U/L Moderada 3 a 6 U/L Severa >6 U/L	Frecuencias, % y $\chi^2$
<b>Tamaño del bocio al diagnóstico</b>	Cualitativa	Ordinal	Grado la Grado 1b Grado 2 Grado 3	Tamaño de la glándula tiroides de acuerdo con la evaluación clínica al diagnóstico. Grado 1ª Bocio palpable pero no visible Grado 1b bocio palpable y visible con el cuello en extensión Grado 2 Bocio palpable y visible con el cuello en posición normal Grado 3, bocio muy voluminoso y visible a distancia	Frecuencias, % y $\chi^2$
<b>Dosis utilizadas al inicio del tratamiento</b>	Cuantitativa	Continua	Mg/Kg/Día	Cantidad de miligramos de por kilo de peso administrados al diagnóstico de la enfermedad	Media y DE o medianas y rangos T Student o UMW

<b>Estadio puberal al diagnóstico</b>	Cualitativa	Nominal	Prepuberal Puberal	Estadio de las características sexuales secundarias de acuerdo con la escala de Tanner puberal al diagnóstico de la enfermedad.	Frecuencias, % y $\chi^2$
<b>Remisión de la enfermedad</b>	Cualitativa	Nominal	Remitida No remitida	Negativización de los anticuerpos TSI y normalización del perfil tiroideo a los 18 meses de tratamiento, manteniendo un perfil tiroideo normal durante al menos 3 meses.	Frecuencias, % y $\chi^2$ .
<b>Presencia de efectos adversos al tratamiento</b>	Cualitativa	Nominal	Presente Ausente	Presencia de alguna alteración biológica asociada al efecto del tratamiento con tiamazol, en función hepática, agranulocitosis o reacciones alérgicas durante el periodo de tratamiento.	Frecuencias, % y $\chi^2$ .

## RECURSOS

### Humanos

Tesista, residente de 2º año de endocrinología pediátrica Dra. Daniela Alejandra García Maldonado, quien elabora el protocolo de estudio, investigación, análisis de expedientes, recopilación de datos y reporte de resultados.

Directora de tesis, Dra. Ana Laura López Beltrán, Endocrinóloga pediatra adscrita en la unidad, encargada del asesoramiento de la investigación, así como análisis de datos y reporte de resultados.

Dr. Roberto Hernández. Neumólogo pediatra, encargado del asesoramiento metodológico del diseño de estudio, revisión de captura de datos, análisis estadístico de los mismos y reporte de resultados.

### Materiales

1 equipo de cómputo

Impresora, tinta de impresión

Programa Microsoft Office Excel

Programa Microsoft Office Word

Programa estadístico SPSS V. 26



Hojas blancas tamaño carta

Plumas, lápices.

Empastado de la presentación

### **Financiamiento o recursos financieros**

No se requiere financiamiento externo adicional, todo el material requerido y personal capacitado se encuentra disponible en la unidad médica, cualquier recurso extra será proporcionado por los investigadores participantes.

### **Infraestructura**

Se cuenta en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente con acceso al expediente clínico electrónico y físico y con el personal hospitalario quienes obtendrán los datos para la revisión y análisis de resultados.

Biblioteca del Hospital de pediatría del CMNO, lugar utilizado para recopilación de datos, análisis estadístico y búsqueda de información actualizada.

## VIII. ASPECTOS ÉTICOS

Este protocolo se apegará a lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su última reforma publicada en el Diario Oficial de la Federación 02-04-2014, Título II, capítulos I, III y V, artículos 13, 14 fracciones I – VIII y artículo 16, y pauta 12 establecida en la CIOMS, se protegerá la privacidad del individuo sujeto a investigación, ya que será identificado a través de la asignación de un folio consecutivo conforme se vayan incluyendo en el estudio; de esta forma la información de la relación de dicho número con sus datos generales se anotará en una base datos a la cual únicamente tendrá acceso el investigador principal Dra. Daniela Alejandra García Maldonado Residente y la directora de Tesis Dra. Ana Laura López Beltrán, Endocrinóloga Pediatra y el maestro en ciencias médicas Dr. Roberto Hernández Raygoza como asesor metodológico. Contarán con contraseña de seguridad correspondiente. La información se guardará 1 año posterior a la aceptación de la tesis y su presentación, posteriormente será eliminada de la computadora y en físico con fines de confidencialidad para los sujetos de estudio; así mismo se elaborarán los informes preliminares necesarios que el Comité de Ética en Investigación 1302 cuando así lo solicite para su verificación. En ninguna de las publicaciones o difusión de los resultados que se deriven de esta investigación será identificado ninguno de los pacientes y únicamente se especificará a la institución en la que fue elaborada.

De igual forma el Artículo 17, fracción I, es sustentable, ya que se considera una investigación categorizada como tipo I, sin riesgo, ya que se empleará una investigación documental de expedientes, retrospectiva y no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales. El beneficio que plantea es optimizar el tratamiento que ya se les ofrece a los pacientes, disminuyendo factores que afecten de manera negativa su efectividad.

Conforme al Título VI, Capítulo I, artículos 113, 114, 115, en el cual la conducción de esta investigación estará a cargo de un profesional de la salud, siendo el investigador principal un médico certificado, con especialidad en pediatría y subespecialidad en el área de endocrinología pediátrica, el cual por su grado académico, experiencia, pericia y grado de conocimiento en el tema principal permite guiar la dirección del trabajo a realizar, además de cumplir con el apartado de ser miembro activo como médico de base en el Hospital de Pediatría CMNO, donde se llevará a cabo dicha investigación. Artículo 116, fracciones I – VII, con el cual el investigador se compromete a cumplir los procedimientos indicados en el protocolo y solicitar autorización para la modificación en los casos necesarios sobre aspectos de ética por el Comité de Ética e Investigación en Salud (CLEIES 1302) del Hospital de Pediatría UMAE CMNO IMSS, elaborando y presentando los informes parciales y finales del protocolo, respetando los principios éticos y científicos que justifiquen la investigación.

El estudio se apegará a los principios establecidos en las “Pautas Éticas internacionales para la investigación Relacionada con la Salud que Involucra a Humanos” del año 2016, del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS). De acuerdo a la pauta 1, el estudio cumple con un valor social y científico, estableciendo una justificación ética para realizar investigaciones relacionadas con la salud en que participen seres humanos, estableciendo un beneficio para la población estudiada. De acuerdo con la pauta 10, sobre la dispensa del consentimiento informado, ya que se trata de un estudio retrospectivo, que obtendrá información de registros de la población estudiada en expediente electrónico y resultados de laboratorio obtenidos del programa institucional. Los sujetos del estudio resultaron egresados del hospital, cumplieron la mayoría de edad y perdieron seguimiento en este hospital o en algunos casos perdieron derechohabencia o seguimiento, por lo que no sería factible obtener consentimiento informado, es una investigación que ofrecerá un beneficio a la población estudiada y no representará ningún riesgo para los participantes, por lo cual se solicitará carta de dispensa de consentimiento informado.

De acuerdo a la pauta 22 de protección de la información, se llevarán a cabo las medidas de privacidad y seguridad ya mencionadas.

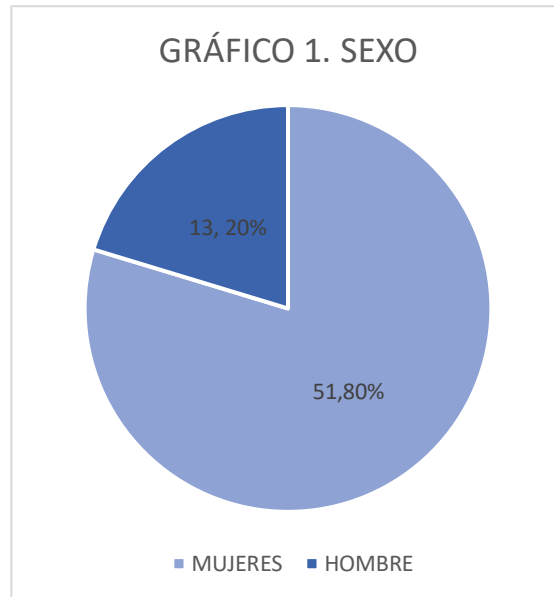
Cumplirá con los 13 principios básicos establecidos en “Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización”. Cumplirá también, con los criterios para la elaboración de protocolos de Investigación, los cuales fueron consultados en el “Procedimiento para la evaluación y registro de protocolos de investigación en salud presentados ante la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS 2800-003-004”, elaborado por la Dirección de Prestaciones Médicas, el cual tiene como objetivo establecer los criterios de operación para la recepción, evaluación, registro, seguimiento, enmienda y cancelación de los protocolos de investigación que se realizan en el Instituto Mexicano del Seguro Social y que son evaluados por el Comité Local de Investigación en Salud y el Comité de Ética en Investigación para obtener su registro institucional, se estipula en el mismo documento, que se trata de observancia obligatoria para el personal que realiza actividades de investigación en salud, las y los integrantes de los Comités Locales de Investigación en Salud, el Comité de Ética en Investigación, las y los Coordinadores Auxiliares Médicos en Investigación y Coordinadores Clínicos de Educación e Investigación en Salud en Delegaciones, las y los Directores de Educación e Investigación y Jefes de División de Investigación en Salud en Unidad Médica de Alta Especialidad y de la División de Evaluación de la Coordinación de Investigación en Salud.

## IX. RESULTADOS

### CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION

Se incluyeron expedientes de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Graves, en seguimiento por el servicio de endocrinología pediátrica del 2019 al 2020, obteniendo un total de 64 pacientes que cumplían criterios de inclusión.

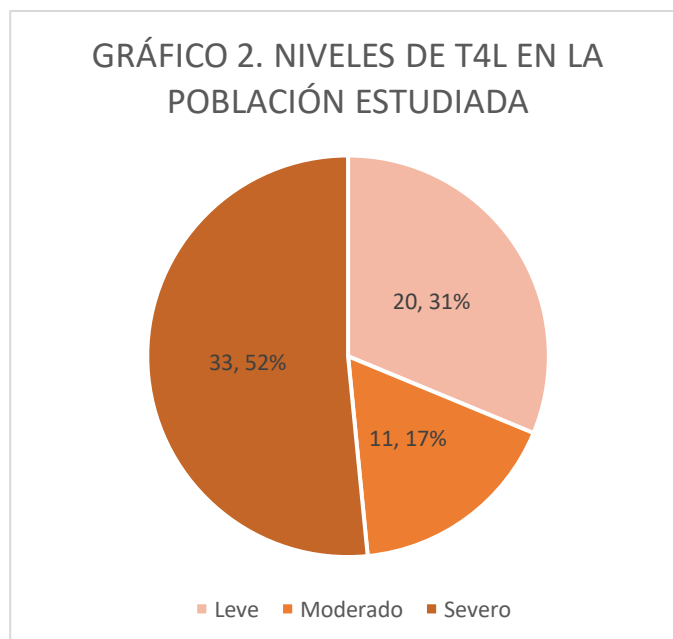
En el grafico 1 se encuentra representada la distribución por sexo de los pacientes, observándose una predominancia del sexo femenino con el 80% de los casos sobre el 20% de casos del sexo masculino.



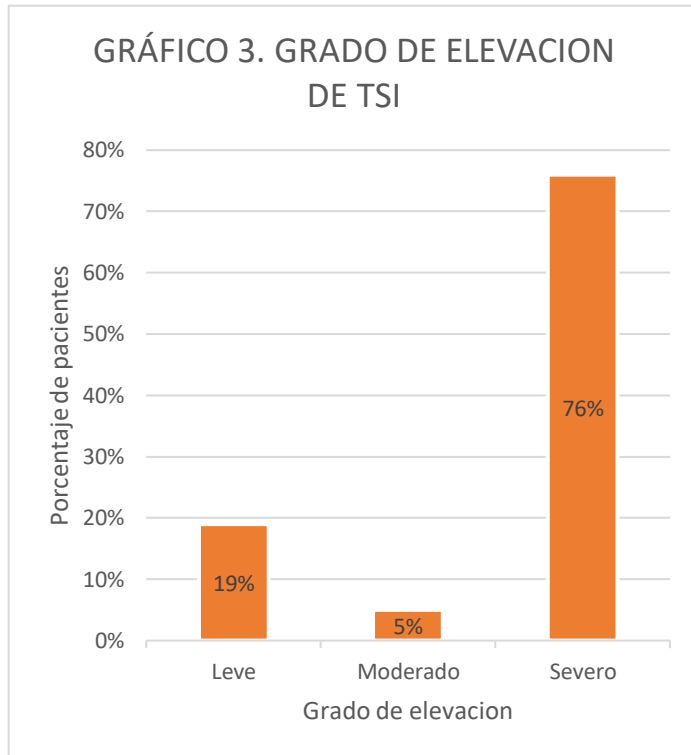
La mediana de edad al diagnóstico es de 13 años, con un rango de 2 a 17 años, como se encuentra ejemplificada en la tabla 1.

TABLA 1	
Edad al diagnóstico (años)	13 (2-17)

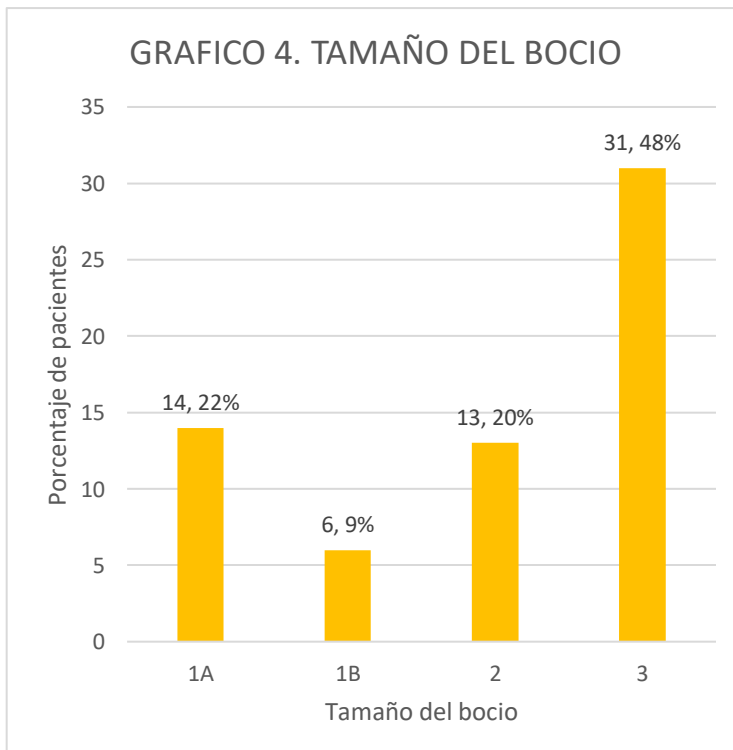
En cuanto a los niveles de T4L al diagnóstico se encontró una mediana de 6.1 ng/dl con un rango de 1.5 a 14 ng/dl como se observa en la tabla 2. En cuanto la severidad de la elevación como podemos encontrar representado en el gráfico 2, resalta una elevación severa en 52% de los pacientes, el 31% de los pacientes con elevación moderada y elevación leve en el 11%



En cuanto a los niveles de TSI en la población, se encuentra una mediana de 18.6 U/L con un rango de 2.2 a 332 U/L como se encuentra representado en la tabla 3. En el grafico 2 se encuentra representada la distribución de acuerdo con la gravedad en la elevación de los niveles de TSI en la cual resalta un 76% que presentan niveles en rangos de elevación severa al diagnóstico, seguido del 19% con elevación leve y solo un 5% presentó elevación moderada.

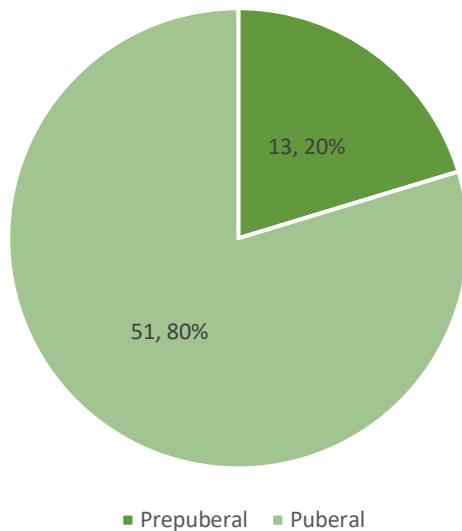


<b>TABLA 3.</b>	
<b>Niveles de TSI ( U/L)</b>	18.6 (2.2-332)



En el gráfico 4 se encuentra representada la distribución por porcentajes del tamaño del bocio al diagnóstico de acuerdo con la clasificación de la OMS, predominando la presentación con bocio grado 3 en 48% de los pacientes, seguida del bocio grado 1A en 22% de los pacientes, el grado 2 en 20% de los pacientes y el grado 1B en 9%.

GRAFICO 5. ESTADO PUBERAL



El 80% de los pacientes, correspondiente a 51 pacientes, se encuentra en cuanto al desarrollo de características sexuales secundarias de acuerdo con Tanner en un estadio puberal, mientras que el 20% de los pacientes, correspondiente a 13 pacientes, se encuentra en un estadio prepuberal, como se observa en el grafico 5.

En cuanto al esquema de

tratamiento utilizado, se encontró que, en 40 pacientes, correspondiente al 62% de la población estudiada, se inició con un esquema de tratamiento de bloqueo, mientras que, en 24 pacientes, correspondiente al 38% de la población estudiada se inició con un esquema progresivo, representado en el grafico 6.

Se reporto en nuestra población una media de dosis de tiamazol de 0.58 mg/kg/día con una desviación estándar de 0.25 mg/kg/día, como se reporta en la tabla 4.

En cuanto al tiempo de tratamiento, se reportó una mediana de 22 meses de tratamiento con antitiroideos con un rango de 3 a 36 meses como se reporta en la tabla 4.

GRAFICO 6. ESQUEMA DE TRATAMIENTO

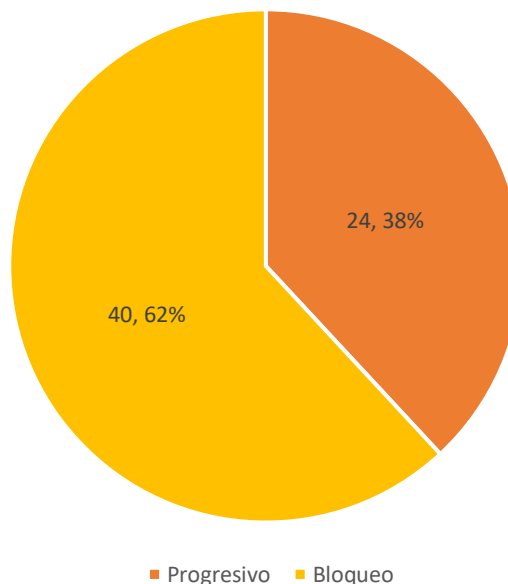
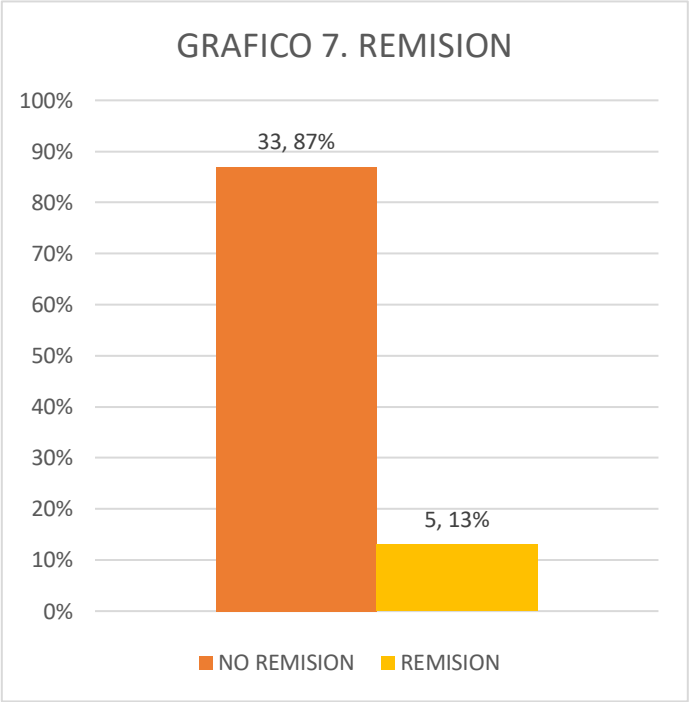
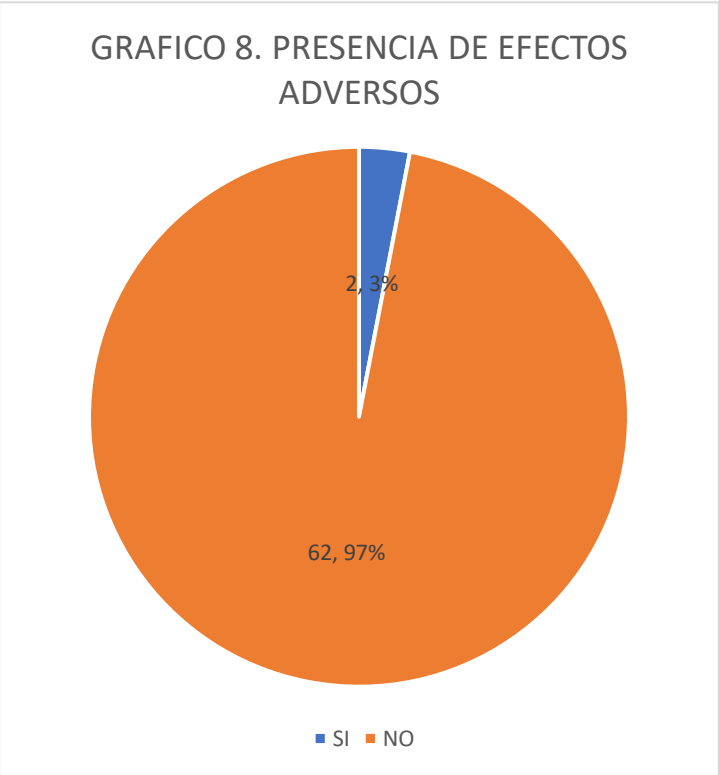


TABLA 4.	
Dosis Inicial	0.58 ± 0.25
Tiempo de tratamiento	22 (3-36)



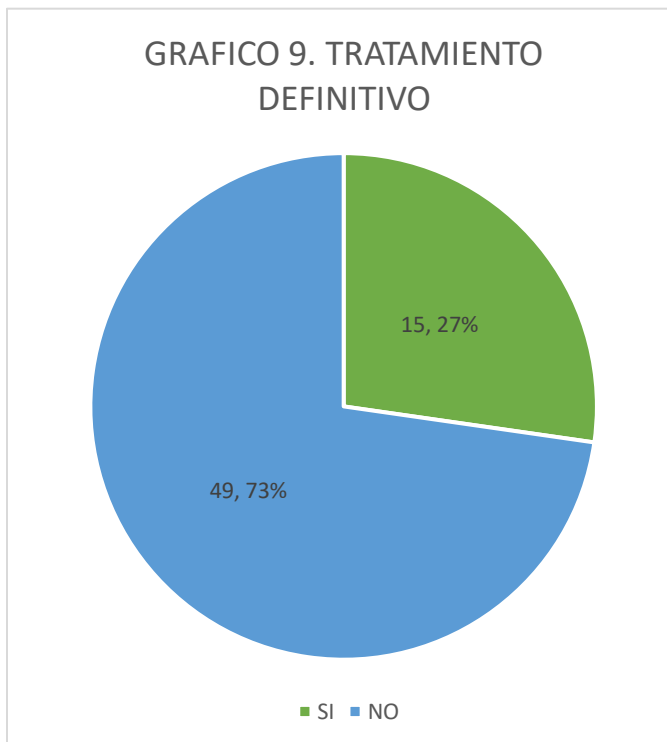
En los 38 pacientes que cumplieron el tiempo mínimo de tratamiento para valorar remisión de la enfermedad con tratamiento farmacológico, correspondiente a 18 meses de tratamiento, se reporto una tasa de remisión del 13%, correspondiente a 5 pacientes como se encuentra ejemplificado en el grafico 7.

Se reportó un índice de efectos adversos del 3% de la población estudiada, correspondiente a 2 pacientes, representado en la grafico 8. Los efectos adversos reportados corresponden a la presencia de transaminasemia leve y urticaria.



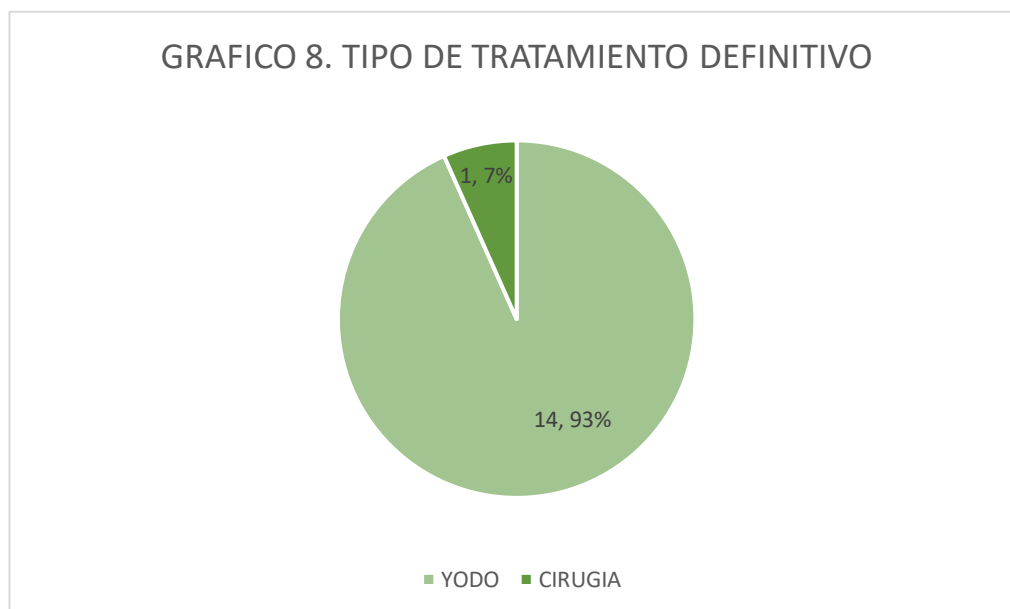


En cuanto al índice de tratamiento definitivo, se encontró que el 27% de los pacientes fueron sometidos a tratamiento, lo cual corresponde a un número de 15 pacientes, mientras que el 73% correspondiente a 49 pacientes de la muestra, no ha sido sometido a ninguna intervención, datos que se encuentran representados en el grafico 9.



El tratamiento definitivo consiste en la administración de yodo 131 o bien la realización de un

procedimiento quirúrgico denominado tiroidectomía, en la muestra estudiada se encontró que de los 15 pacientes que recibieron manejo definitivo el 93% fue candidato a recibir yodo 131, mientras que el 7% fue intervenido quirúrgicamente.



En cuanto al análisis bivariado de las variables estudiadas, reportado en la tabla 5, se reportó una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de TSI,

encontrándose predominantemente más elevados en el grupo de pacientes que presentaron remisión con una mediana de 186 U/L respecto a los pacientes que no presentaron remisión con una media de 16.9 U/L, con una P significativa menor a 0.05 (P= 0.04 IC 95%) aplicando la prueba exacta de Fisher.

Se reporto una diferencia estadísticamente significativa en el esquema de tratamiento utilizado, predominando el esquema de tratamiento progresivo en el grupo de pacientes que presentaron remisión, respecto al grupo sin remisión en los que se utilizó predominantemente un esquema de bloqueo, obteniendo una P significativa menor a 0.05 (P= 0.04 IC 95%, OR 7.6), aplicando la prueba exacta de Fisher. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dosis de tiamazol utilizadas en ambos grupos, obteniendo una media de 0.5 mg/kg/día en el grupo de pacientes que presentaron remisión, respecto a una media de 0.62 mg/kg/día en los pacientes no remitidos, obteniendo una P no significativa >0.05 (P= 0.6) aplicando la prueba de U de Mann Whitney.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el índice de remisión entre ambos sexos (P=0.9). Al igual que en las variables de edad al diagnóstico (P=0.3), niveles de T4L (P=0.9), grado del bocio (P=0.4), estadio puberal (P=0.9) ni en el tiempo de tratamiento entre ambos grupos (P=0.1).

<b>Tabla 5. Análisis bivariado de las variables</b>				
		<b>Remisión Si (n=5)</b>	<b>Remisión No (N=59)</b>	
<b>Sexo</b>	Mujer	4 (80%)	47 (80%)	0.9*
	Hombre	1 (20%)	12 (20%)	
<b>Edad al diagnóstico</b>		7.5 (4-11)	13.5 (4-17)	0.3**
<b>Niveles séricos T4L</b>		7.7 (7.77)	4 (1-5-12)	0.9**
<b>Elevación T4L</b>	Leve	2 (40%)	18 (30%)	0.5#
	Moderado	0	11 (19%)	
	severo	3 (60%)	30 (51%)	
<b>Grado de Bocio</b>	1A	2 (40%)	12 (20%)	0.4#
	1B	1 (20%)	5 (8%)	

	2	0	13 (22%)	
	3	2 (40%)	29 (9%)	
<b>Niveles séricos TSI</b>		186 (40-332)	16.9 (2.2-266)	<b>0.04*</b>
<b>Elevación de TSI</b>				
Leve		0	7 (26%)	0.6#
Moderado		0	2 (7%)	
Severo		2 (100%)	18 (67%)	
<b>Pubertad</b>				
Prepuberal		1 (20%)	12 (20%)	0.9*
Puberal		4 (80%)	80%	
<b>Esquema de tratamiento</b>				
Progresivo		4 (80%)	20 (34.5%)	<b>0.04*</b> <b>OR 7.6 IC 95%</b> <b>0.7-72</b>
Bloqueo		1 (20%)	38 (65.5%)	
<b>Dosis inicial</b>		0.5 (0.39-0.63)	0.62 (0.19-1.0)	0.6**
<b>Tiempo de tratamiento meses</b>		24 (24)	24 (4-36)	0.1**
*Prueba Exacta de Fisher				
**U de Mann Whitney				
#Chi cuadrada				

De las variables que representaron una asociación estadística, la modalidad de esquema de tratamiento utilizada es la que tiene una mayor fuerza de asociación (Exp ( $\beta$ ) 4.8 con IC 95%), como se establece en la tabla 6.

<b>Tabla 6. Análisis de regresión logística binaria</b>			
	<b>sig</b>	<b>Exp(<math>\beta</math>)</b>	<b>95% C.I. para EXP (<math>\beta</math>)</b>
<b>Esquema de tratamiento</b>	0.01	4.8	0.4-47.6
R cuadrado de Cox y Snell 0.1			
R cuadrado de Nagelkerke 0.2			

## X. DISCUSION

En cuanto a las características generales de la población pediátrica con enfermedad de Graves, en nuestro estudio se reportó una predominancia del sexo femenino con el 80% sobre el 20% de población del sexo masculino, correspondiente con lo reportado por otros autores entre ellos Gu Y. et al, reportando 80% de pacientes del sexo femenino y 20% del sexo masculino y Bayramoğlu et al quienes reportaron una predominancia del sexo femenino del 58%.<sup>27,29</sup>

La edad de diagnóstico en nuestra población se reportó con una mediana de 13 años, discrepante con lo reportado por Bayramoğlu et al con una edad media de diagnóstico de  $16 \pm 4.2$  (6–24), sin embargo, en este estudio incluyeron pacientes no solo pediátricos sino adultos de hasta 24 años.<sup>29</sup>

En cuanto a la elevación de T4 libre se reportó una mediana de 6.1 ng/dl con un rango de 1.5-12, no concordante con lo reportado por Bayramoğlu et al con una media de T4 libre al diagnóstico  $4.4 \pm 1.9$  (1.98–10.47) ng/dL.<sup>29</sup>

En el análisis de los niveles de TSI se registró una mediana de 18.6 U/L con un rango de 2.2 a 332 U/L, discrepante con lo reportado por Wong et al, en su estudio retrospectivo con 101 pacientes se reporte una media de niveles de TSI de 90 U/L.<sup>19</sup>

En cuanto al tamaño del bocio al diagnóstico en nuestra población predomina la presentación con bocio grado 3 en 48% de los pacientes, seguida del bocio grado 1A en 22% de los pacientes, el grado 2 en 20% de los pacientes y el grado 1B en 9%, diferente a lo reportado por otros autores como Gu Y. et al. quienes reportaron una presentación predominante con bocio grado II en el 77% de los pacientes y bocio grado III solo en 5% de los pacientes.<sup>27</sup>

El 80% de los pacientes, se encuentra en un estadio de Tanner puberal, concordante con lo reportado por Bayramoğlu et al. quienes encontraron un 82.3% de la población estudiada en estadio puberal.<sup>29</sup>

En cuanto al esquema de tratamiento se reportó en nuestra población una media de dosis de tiamazol de 0.58 mg/kg/día, difiere de lo reportado por Bayramoğlu et al encontrando una media de 0.41 mg/kg/día, así como Gu Y. et al. reportaron una dosis media de 0.81 mg/kg/día.<sup>27</sup>

El tiempo de tratamiento reportado en nuestra población fue de 22 meses, no concordante con lo reportado por Gu Y. et al en un estudio retrospectivo reportando una media de 33 meses de tratamiento.<sup>27</sup>

La tasa de remisión en nuestro centro reportada del 13% en la población estudiada discrepa de lo reportado por otros autores, entre ellos Bayramoğlu et al, quienes reportaron una tasa de remisión de 24.1% en un estudio retrospectivo con 24 pacientes. Tasa similar a la reportada por Gu Y. et al del 23.4%, de igual manera contrastante con lo reportado en las guías de manejo internacionales donde se establece una tasa de remisión del 20%–30%.<sup>2,27,29</sup>

Se reportó un índice de efectos adversos del 3% de la población estudiada, no concordante con lo reportado por Bayramoğlu et al quienes reportaron un índice de efectos adversos del 22.9%, así como Gu Y. et al quienes reportaron un índice de efectos adversos de 37%.<sup>29</sup>

En nuestra población de estudio se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la titulación de TSI al diagnóstico ( $P= 0.04$ ) y el esquema de tratamiento ( $P= 0.04$ ). Resultados contrastantes a los reportados por Gu Y. et al quienes encontraron si bien una relación estadísticamente significativa entre la titulación de anticuerpos y la remisión ( $P=0.037$ ), ellos reportaron que el grupo que logró llegar a la remisión presentaba niveles más bajo de TSI.<sup>27</sup>

En cuanto al esquema de tratamiento se encontró una predominancia del esquema de tratamiento progresivo en el grupo de pacientes que lograron remisión con una  $P$  estadísticamente significativa ( $P=0.04$ ), sin embargo, Shi H. et al en un metaanálisis incluyendo 3242 pacientes reportaron una predominancia del esquema de tratamiento de tipo bloqueo que en el grupo de pacientes que lograron remisión y se mantuvieron eutiroideos (RR 0.64; CI 95%).<sup>20</sup>

No se reportó una relación estadísticamente significativa entre el resto de las variables estudiadas. Similar a lo reportado por Wong et al. en un estudio retrospectivo con 101 pacientes menores de 19 años, encontrando que la edad al diagnóstico no se relaciona con índices de remisión ( $P=0.3$ ) así como la distribución por sexos de ambos grupos de acuerdo con lo reportado por Glaser et al en un estudio prospectivo con 51 pacientes ( $P= 0.56$ ).<sup>19, 31</sup>

En cuanto al tiempo de tratamiento, no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas reportándose una media de 24 meses de tratamiento en ambos grupos, contrastante con lo reportado por Wong et al, quienes encontraron que los pacientes del grupo en remisión habían recibido más tiempo de tratamiento con una media de 28 meses respecto a la media de 21 meses del grupo que no logro remisión (P=0.024, OR 0.971).<sup>27</sup>

De acuerdo con Glaser et al. No se encontró una relación estadísticamente significativa entre tamaño del bocio en ambos grupos (P=0.74), similar a lo reportado en nuestra población (P=0.4), sin embargo, discrepante con lo reportado por Shi H. et al quienes encontraron un riesgo relativo de 1.94 (IC 95%).<sup>20,31</sup>

En nuestra población de estudio se encontró una media de niveles de T4 libre más alta en el grupo que logro control con una media de 7.7 ng/dl al diagnóstico respecto a la media de 4 ng/dl en el grupo que no logro remisión sin embargo no se reportó una relación estadísticamente significativa entre ambos grupos, no concordante con lo reportado por Glaser et al. quienes encontraron una media de niveles de T4 libre al diagnóstico predominantemente elevados en el grupo que no logro remisión con una relación estadísticamente significativa entre ambos grupos (P=0.02).<sup>31</sup>

## XI. CONCLUSIONES

- Son necesarios estudios de cohorte a largo plazo para establecer relaciones de causalidad entre las variables estudiadas.
- Los índices de remisión son considerablemente más bajos en nuestro medio que en otros centros, es importante continuar la investigación de factores de riesgo para mala respuesta al tratamiento en nuestra población.
- El tiempo de tratamiento en nuestro centro fue menor al reportado en otros estudios con índices de remisión mayores por lo que se puede tomar este factor a consideración del médico tratante en el seguimiento de los pacientes.
- Se necesitan estudios prospectivos con muestras de pacientes más grandes para establecer el régimen de tratamiento ideal, así como la seguridad de cada esquema.

## XII. BIBLIOGRAFIA

1. Sanz Fernández M, Rodríguez Arnao MD. Hipertiroidismo en infancia y adolescencia. *Protoc diagn ter pediatr.* 2019;1:157-69
2. Mooij, C. F., Cheetham, T. D., Verburg, F. A., Eckstein, A., Pearce, S. H., Léger, J., & van Trotsenburg, A. P. 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. *European Thyroid Journal.* 2022.11(1).
3. Léger, J., Oliver, I., Rodrigue, D., Lambert, A. S., & Coutant, R. GRAVES' DISEASE IN CHILDREN. *Annales d'Endocrinologie.* 2018
4. Kahaly GJ. Management of Graves Thyroidal and Extrathyroidal Disease: An Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020.1;105(12):3704–20.
5. Kaplowitz, P. B., & Vaidyanathan, P. Update on pediatric hyperthyroidism. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity.* 2019.1.
6. Davies T. Pathogenesis of Graves' disease. In: UPTODATE, Post Tw (Ed), UptoDate, 2022
7. LaFranchi S. Clinical manifestations and diagnosis of Graves disease in children and adolescents. In: UPTODATE, Post Tw (Ed), UptoDate, 2022
8. Yang M, Sun B, Li J, Yang B, Xu J, Zhou X, Yu J, Zhang X, Zhang Q, Zhou S, Sun X. Alteration of the intestinal flora may participate in the development of Graves' disease: a study conducted among the Han population in southwest China. *Endocr Connect.* 2019;8(7):822-828.
9. George J Kahaly, Christian Wüster, Paul D Olivo, Tanja Diana, High Titers of Thyrotropin Receptor Antibodies Are Associated With Orbitopathy in Patients With Graves Disease, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,* 2019. 104 (7). 2561–2568.
10. Smith, T. J., & Hegedüs, L. Graves' Disease. *New England Journal of Medicine.* 2016. 375(16), 1552–1565.
11. Jankauskiene J, Jarusaitiene D. The Influence of Juvenile Graves' Ophthalmopathy on Graves' Disease Course. *J Ophthalmol.* 2017



12. Minamitani, K., Sato, H., Ohye, H., Harada, S., & Arisaka, O. Guidelines for the treatment of childhood-onset Graves' disease in Japan, 2016. *Clinical Pediatric Endocrinology*. (2017. 26(2), 29-62.
13. John M, Jagesh R, Unnikrishnan H, Jalaja MMN, Oommen T, Gopinath D. Utility of TSH Receptor Antibodies in the Differential Diagnosis of Hyperthyroidism in Clinical Practice. *Indian J Endocrinol Metab*. 2022 ;26(1):32-37.
14. Lane, L. C., & Cheetham, T. Graves' disease: developments in first-line antithyroid drugs in the young. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2020. 1–11.
15. G.J. Kahaly, L. Bartalena, L. Hegedus, L. Leenhardt, K. Poppe, S.H. Pearce, 2018 European Thyroid Association Guideline for the management of Graves' hyperthyroidism. *Eur. Thyroid J*. 2018. 7(4), 167–186
16. Piantanida, E., Lai, A., Sassi, L., Gallo, D., Spreafico, E., Tanda, M., & Bartalena, L. Outcome Prediction of Treatment of Graves' Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs. *Hormone and Metabolic Research*. 2018. 47(10), 767–772.
17. Bayramoğlu, E., Elmaogulları, S., Sagsak, E., & Aycan, Z. Evaluation of long-term follow-up and methimazole therapy outcomes of pediatric Graves' disease: a single-center experience. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2019.
18. Park, S. Y., Kim, B. H., Kim, M., Hong, A. R., Park, J., Park, H., ... Chung, J. H. The longer the antithyroid drug is used, the lower the relapse rate in Graves' disease: a retrospective multicenter cohort study in Korea. *Endocrine*. 2021. 74(1), 120–127.
19. Wong TWC, et al. Pediatric Graves' disease remission with antithyroid drug treatment. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2022; 27:308-314
20. Shi, H., Sheng, R., Hu, Y., Liu, X., Jiang, L., Wang, Z., & Cui, D. Risk Factors for the Relapse of Graves' Disease Treated With Antithyroid Drugs: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Therapeutics*. 2020

21. Kitahara, C. M., Berrington de Gonzalez, A., Bouville, A., Brill, A. B., Doody, M. M., Melo, D. R., Preston, D. L. Association of Radioactive Iodine Treatment With Cancer Mortality in Patients With Hyperthyroidism. *JAMA Internal*. 2019
22. Lutterman, S. L., Zwaveling-Soonawala, N., Verberne, H. J., Verburg, F. A., van Trotsenburg, A. S. P., & Mooij, C. F. The Efficacy and Short- and Long-Term Side Effects of Radioactive Iodine Treatment in Pediatric Graves' Disease: A Systematic Review. *European Thyroid Journal*. 2020 1–11.
23. Liu K, Fu Y, Li T, Liu S, Chen D, Zhao C, Shi Y, Cai Y, Yang T, Zheng X. Clinical efficacy of thyroid-stimulating immunoglobulin detection for diagnosing Graves' disease and predictors of responsiveness to methimazole. *Clin Biochem*. 2021; 97:34-40.
24. Kim HJ. Long-term management of Graves disease: a narrative review. *J Yeungnam Med Sci*. 2023; 40(1):12-22.
25. Kiatpanabhikul, P. Relapse Rate and Clinical Risk Factors Affecting the Treatment of Graves' Disease. *Siriraj Medical Journal*. 2019). 73(7), 451-461.
26. Baek HS, Lee J, Jeong CH, Lee J, Ha J, Jo K, Kim MH, Cho JH, Kang MI, Lim DJ. The Prediction Model Using Thyroid-stimulating Immunoglobulin Bioassay For Relapse of Graves' Disease. *J Endocr Soc*. 2022. 16;6(5).
27. Gu, Y., Liang, X., Liu, M., Wu, D., Li, W., Cao, B., Gong, C. Clinical features and predictors of remission in children under the age of 7 years with Graves' disease. *Pediatric Investigation*. 2020. 4(3), 198–203.
28. Hernando, C. A., Megías, S. M., Peña, R. E., Piñero, B. V., Alonso, A. M., & de Paz, I. P. Factores pronósticos de recidiva, presentes en el momento del diagnóstico del hipertiroidismo en la enfermedad de Graves-Basedow tratada con antitiroideos. *Endocrinología y Nutricion*. 2002. 49(2), 38-42.
29. Bayramoğlu, E., Elmaogulları, S., Sagsak, E., & Aycan, Z. Evaluation of long-term follow-up and methimazole therapy outcomes of pediatric Graves' disease: a single-center experience. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2019.
30. Hernando, C. A., Megías, S. M., Peña, R. E., Piñero, B. V., Alonso, A. M., & de Paz, I. P. Factores pronósticos de recidiva, presentes en el momento del

diagnóstico del hipertiroidismo en la enfermedad de Graves-Basedow tratada con antitiroideos. *Endocrinología y Nutrición*. 2002. 49(2), 38-42.

31. Glaser, N. S., & Styne, D. M. (2008). Predicting the Likelihood of Remission in Children With Graves' Disease: A Prospective, Multicenter Study. *PEDIATRICS*, 121(3), e481–e488.

### XIII. ANEXOS

#### ANEXO 1. TABLAS

**TABLA 1. GRADOS DE BOCIO POR EXPLORACION CLINICA**

<b>GRADO 1A</b>	Bocio palpable pero no visible.
<b>GRADO 1B</b>	Bocio palpable y visible con el cuello en extensión.
<b>GRADO 2</b>	Bocio palpable y visible con el cuello en posición normal.
<b>GRADO 3</b>	Bocio muy voluminoso y visible a distancia.

## ANEXO 2. HOJA DE RECOPIACIÓN DE DATOS



### "Factores relacionados a remisión de la enfermedad de Graves con tratamiento antitiroideo en pacientes pediátricos en el hospital de pediatría CMNO"

Identificación alfanumérica: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_ Años

SEXO: 1. Masculino ( ) 2.-Femenino ( )

1. Fecha de diagnóstico \_\_\_\_\_
2. Edad al diagnóstico \_\_\_\_\_ años
3. Perfil tiroideo al diagnóstico:
  - T4L \_\_\_\_\_ mcg/dl (Normal / Elevación leve/ elevación moderada/ elevación severa)
  - Niveles de TSI \_\_\_\_\_ U/L (Elevación leve/ elevación moderada/ elevación severa)

1. Tamaño del bocio al diagnóstico  
Grado 1a \_\_\_\_\_ Grado 1b \_\_\_\_\_ Grado 2 \_\_\_\_\_ Grado 3 \_\_\_\_\_

2. Estado puberal al diagnóstico  
Prepuberal \_\_\_\_\_  
Puberal \_\_\_\_\_

3. Tratamiento
  - Duración del tratamiento farmacológico antitiroideo: \_\_\_\_\_ meses
  - Dosis inicial de tiamazol \_\_\_\_\_ mg/kg/día
  - Efectos adversos durante el tratamiento: Si ( ) No ( )

En caso de presentarlos, describir: \_\_\_\_\_

4. Criterios de remisión: Si ( ) No ( )  
\*Negativización de anticuerpos TSI, normalización de perfil tiroideo por al menos 3 meses

## ANEXO 3. DISPENSA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



GOBIERNO DE  
MÉXICO



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA C.M.N.O  
JEFATURA DE CARDIOLOGÍA, CARDIOCIRUGÍA, NEUMOLOGÍA,  
ANGIOLOGÍA, Y PERFUSIÓN.

Guadalajara, Jalisco a 17 de julio de 2023

### SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de Unidad Médica de Alta Especialidad en Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente IMMS que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación "**Factores relacionados a remisión de la enfermedad de Graves con tratamiento antitiroideo en pacientes pediátricos el hospital de pediatría CMNO**" es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- Características sociodemográficas de los pacientes
  - Edad
  - Sexo
- Datos del diagnóstico
  - Fecha de diagnóstico
  - Edad del paciente al diagnóstico
  - Laboratoriales al diagnóstico (niveles de T4 libre y niveles de anticuerpos TSI séricos)
  - Grado del bocio por exploración física
- Sobre el tratamiento
  - Esquema de dosis utilizada
  - Efectos adversos presentados
- Remisión de la enfermedad

## ANEXO 4. CARTA DE CONFIDENCIALIDAD



GOBIERNO DE  
MÉXICO



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA C.M.N.O  
JEFATURA DE CARDIOLOGÍA, CARDIOCIRUGÍA, NEUMOLOGÍA,  
ANGIOLOGÍA, Y PERFUSIÓN

### MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **"Factores relacionados a remisión de la enfermedad de Graves con tratamiento antitiroideo en pacientes pediátricos el hospital de pediatría CMNO"** cuyo propósito es la realización de un a tesis de postgrado.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Dra. Ana Laura López Beltrán. Endocrinóloga Pediatra  
Investigador Responsable